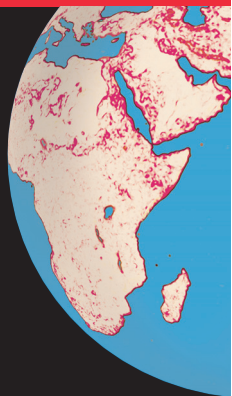


ТБ/ВИЧ

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

ТБ/ВИЧ



ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



ТБ/ВИЧ
Клиническое руководство
Второе издание

Департамент «Остановить туберкулез»
Департамент по ВИЧ/СПИДу
Департамент по охране здоровья детей и подростков и развития



Всемирная организация здравоохранения
Женева

Авторы-составители:

Энтони Харрис

Советник Национальной программы по борьбе с туберкулезом, Лилонгве,
Малави

Дермот Махер

Департамент «Остановить туберкулез» Всемирной организации
здравоохранения, Женева, Швейцария

Стивен Грэхем

Научно-исследовательские лаборатории фонда Велком Трост,
Блантайр, Малави, Ливерпульская школа тропической медицины,
Ливерпуль, Англия

При участии:

Марио Равильоне и Поля Нанна

Департамент «Остановить туберкулез»

Чарльза Джилкса

Департамент по ВИЧ/СПИДу

Шамима Казии и Мартина Вебера

Департамент по охране здоровья детей и подростков и развитию
Всемирной организации здравоохранения

Эрик Ван-Праг

Международная организация по охране здоровья семьи

Предисловия:

Д-р Дж. В. Ли (2-е издание)

Сэр Джон Крофтон (1-е издание)

Выражение признательности:

Мы благодарны за помощь и предложения

*д-рам Кевину де Коку, Роберту Колебандерсу, Питеру Дональду,
Мальгозии Гржемска, Фабио Скано, Роберту Шерлпиру, Джеффри Старке
и Мукунду Уплекару за рецензирование рукописи*

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

ТБ/ВИЧ. Клиническое руководство / Авторы-составители: Энтони Д. Харрис, Дермот Махер и Стивен Грэхем – 2-ое издание.

TB/HIV: a clinical manual / writing team: Anthony D. Harries, Dermot Maher and Stephen Graham. – 2nd ed.

"WHO/HTM/TB/2004.329".

1.Tuberculosis, Pulmonary. 2.Tuberculosis. 3.HIV infections. 4.AIDS-related opportunistic infections. 5.Antitubercular agents. 6.Anti-retroviral agents. 7.Delivery of health care, Integrated. 8.Manuals. I.Harries, Anthony D. II.Maher, Dermot. III.Graham, Stephen.

ISBN 92 4 454634 5
ISBN 978 92 4 454634 5

(NLM classification: WF 200)

© Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Все права зарезервированы. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: bookorders@who.int).

Запросы для получения разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – будь то для продажи или для некоммерческого распространения – следует направлять в Отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; электронная почта: permissions@who.int).

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнения Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительствах или их границах. Пунктирными линиями на картах показаны приблизительные границы, в отношении которых пока еще не достигнуто полного согласия.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, которые являются аналогичными, но не упомянуты в тексте. Исключая ошибки и пропуски, наименования патентованной продукции выделяются начальными прописными буквами.

Все разумные меры предосторожности были приняты ВОЗ для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов.

Книга была переведена и отпечатана в России Издательством «Весь Мир» для Европейского регионального бюро ВОЗ.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко второму изданию	9
Предисловие к первому изданию	10
Вступление ко второму изданию	11
Глоссарий и список сокращений	15
Введение	19
1. Общая информация о туберкулезе и вирусе иммунодефицита человека	21
1.1. Туберкулез	21
1.1.1. Основные сведения о туберкулезе	21
1.1.2. Патогенез туберкулеза	23
1.2. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	26
1.2.1. Введение: ВИЧ и СПИД	26
1.2.2. Эпидемиология ВИЧ/СПИДа	26
1.2.3. Пути передачи ВИЧ	27
1.2.4. Предотвращение передачи ВИЧ в медицинских учреждениях	27
1.2.5. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции	29
1.2.6. Естественная эволюция ВИЧ-инфекции	29
1.2.7. Клинические стадии	31
1.2.8. Эпидемиологический надзор за СПИДом	33
1.3. ВИЧ-ассоциированный туберкулез	35
1.3.1. Эпидемиология сочетанной инфекции ВИЧ и <i>M. tuberculosis</i>	35
1.3.2. ВИЧ-инфекция и риск заболевания туберкулезом	36
1.3.3. Туберкулез при прогрессировании ВИЧ-инфекции	36
1.3.4. Последствия сочетанной инфицированности ВИЧ и <i>M. tuberculosis</i>	36
1.3.5. Влияние ВИЧ-инфекции на борьбу с туберкулезом	37
1.3.6. Характеристика туберкулеза при ВИЧ-инфекции	37
1.3.7. Влияние туберкулеза на ВИЧ-инфекцию	38
2. Расширенная концепция эффективной борьбы с туберкулезом	41
2.1. Введение	41
2.2. Компоненты расширенной концепции борьбы с туберкулезом	42
2.2.1. Цели борьбы с туберкулезом	42
2.2.2. Задачи борьбы с туберкулезом	43
2.2.3. Комплекс мероприятий по борьбе с туберкулезом (стратегия DOTS)	44
2.2.4. Ключевые элементы осуществления стратегии DOTS	44
2.2.5. Показатели прогресса НПТ в борьбе с туберкулезом	45

2.3.	Лечение под непосредственным наблюдением	45
2.4.	ТБ/ВИЧ	46
2.5.	DOTS-плюс	47
3.	Диагностика туберкулеза легких у взрослых	49
3.1.	Диагностический подход	49
3.2.	Клинические признаки	50
3.3.	Диагностическая бактериоскопия мазков мокроты	51
3.4.	Дифференциальная диагностика туберкулеза легких	55
3.5.	Рентгенологическое исследование грудной клетки в диагностике	56
3.6.	Рентгенологические изменения, выявляемые при туберкулезе легких	57
3.7.	Дифференциальный диагноз изменений, выявляемых на рентгенограммах грудной клетки	58
3.8.	Роль посева на микобактерии в диагностике туберкулеза ...	59
3.9.	Сепсис и сопутствующий туберкулез	59
3.10.	Разграничение других связанных с ВИЧ-инфекцией легочных заболеваний и туберкулеза легких	59
4.	Диагноз туберкулеза легких у детей	63
4.1.	Эпидемиология туберкулеза у детей	63
4.2.	Чем туберкулез у детей отличается от туберкулеза у взрослых?	65
4.3.	Подход к диагностике туберкулеза	66
4.4.	Система баллов при диагностике туберкулеза у детей	69
4.5.	Кожный туберкулиновый тест	70
4.6.	Решение о назначении лечения ребенку	72
4.7.	Влияние ВИЧ-инфекции на диагностику туберкулеза у детей	72
4.8.	Дифференциальный диагноз туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных детей	73
4.9.	Тактика ведения ребенка, имевшего контакт с взрослым больным-бактериовыделителем	75
5.	Диагноз внелегочного туберкулеза у взрослых и детей	79
5.1.	Диагностический подход	79
5.2.	Туберкулез лимфатических узлов	79
5.3.	Милиарный (диссеминированный) туберкулез	82
5.4.	Туберкулез серозных оболочек (плеврит, перикардит, асцит) ..	83
5.5.	Туберкулезный менингит	89
5.6.	Другие формы внелегочного туберкулеза	92
5.7.	Дополнительная информация о туберкулезе позвоночника, желудочно-кишечного тракта и печени	93
6.	Диагностика ВИЧ-инфекции у взрослых больных туберкулезом	97
6.1.	Клиническое распознавание ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом	97

6.2.	Тестирование на ВИЧ	98
6.2.1.	Тесты на антитела к ВИЧ	98
6.2.2.	Тесты на определение самого вируса	100
6.2.3.	Цели проведения тестирования на антитела к ВИЧ у больных туберкулезом	100
6.2.4.	Стратегия тестирования на антитела к ВИЧ у больных туберкулезом	101
6.2.5.	Диагностика ВИЧ-инфекции у отдельных больных туберкулезом	102
6.3.	Консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции	103
7.	Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, больных туберкулезом	107
7.1.	Клиническое распознавание ВИЧ-инфекции у детей, больных туберкулезом	107
7.2.	7.3. Консультирование	109
8.	Стандартизованные определения случая туберкулеза и лечебные категории	113
8.1.	Стандартизованные характеристики случая туберкулеза ...	113
8.1.1.	Введение	113
8.1.2.	Вопросы и ответы о характеристике случая туберкулеза ...	113
8.1.3.	Характеристика случая на основании локализации патологического процесса и результатов бактериоскопии мокроты	115
8.1.4.	Характеристика больного туберкулезом для целей регистрации	116
8.2.	Стандартизованные диагностические категории	116
9.	Лечение больных туберкулезом	119
9.1.	Введение	119
9.2.	Механизм действия противотуберкулезных препаратов ...	121
9.3.	Схемы противотуберкулезной химиотерапии	121
9.3.1.	Впервые выявленные случаи	123
9.3.2.	Повторное лечение	123
9.3.3.	Стандартный шифр для обозначения схем лечения	124
9.3.4.	Рекомендуемые схемы лечения	124
9.3.5.	Применение стрептомицина в районах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции	127
9.3.6.	Использование противотуберкулезных препаратов у детей	127
9.4.	Схемы химиотерапии туберкулеза: вопросы и ответы ...	128
9.5.	Использование противотуберкулезных препаратов в особых ситуациях	130
9.6.	Роль патогенетической стероидной терапии: вопросы и ответы	131
9.7.	Мониторинг больных туберкулезом в процессе лечения ...	133
9.7.1.	Бактериальный мониторинг больных туберкулезом легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты ...	133
9.7.2.	Регистрация исхода лечения	134

9.7.3.	Когортный анализ: вопросы и ответы	135
9.8.	Результаты противотуберкулезной химиотерапии у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом	136
10.	Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов	139
10.1.	Введение	139
10.2.	Предотвращение побочных эффектов	139
10.3.	Где лечить побочные эффекты	139
10.4.	Когда необходимо прекратить лечение противотуберкулезными препаратами?	140
10.5.	Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов	140
10.5.1.	Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом	141
10.6.	Симптоматический подход к устранению побочных эффектов	142
10.7.	Лечение кожного зуда и сыпи	143
10.7.1.	Схема химиотерапии, включающая тиацетазон	143
10.7.2.	Схема химиотерапии, не включающая тиацетазон	144
10.8.	Десенсибилизация	145
10.9.	Лечение гепатита	146
11.	Антиретровирусная терапия при лечении ВИЧ-инфекции	149
11.1.	Введение	149
11.2.	Антиретровирусные препараты	150
11.3.	Принципы АРТ	151
11.4.	Принципы подхода общественного здравоохранения к АРТ	151
11.5.	Начало АРТ	152
11.5.1.	Взрослые и подростки с подтвержденной ВИЧ-инфекцией	152
11.5.2.	Младенцы и дети	153
11.6.	Рекомендованные дозировки АРВ-препаратов	154
11.6.1.	Взрослые и подростки	154
11.6.2.	Дети	155
11.7.	Выбор схемы АРТ	163
11.7.1.	Взрослые	163
11.7.2.	Дети	164
11.8.	Мониторинг эффективности АРТ	165
11.9.	Побочные эффекты	166
11.10.	Взаимодействие между АРВ-препаратами и препаратами, используемыми для профилактики или лечения оппортунистических инфекций	167
11.11.	Антиретровирусные препараты и лечение туберкулеза	168
11.11.1.	Взаимодействие препаратов	168
11.11.2.	Совместное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции	168
11.11.3.	Синдром иммунной реконститузии	168
11.11.4.	Возможности АРТ у больных туберкулезом	169

12.	Лечение и профилактика других ВИЧ-ассоциированных заболеваний у больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ	171
12.1.	Введение	171
12.2.	Клинический спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний ...	171
12.3.	Инфекции, передаваемые половым путем	173
12.3.1.	Синдромный подход к лечению ИППП	173
12.3.2.	Схемы лечения распространенных ИППП	174
12.4.	Поражения кожи и слизистых оболочек полости рта	175
12.5.	Поражения органов дыхания	180
12.5.1.	Поражения органов дыхания у взрослых	180
12.5.2.	Поражения органов дыхания у детей	180
12.6.	Поражения желудочно-кишечного тракта	182
12.6.1.	Дисфагия	182
12.6.2.	Диарея у взрослых	183
12.6.3.	Диарея у детей	186
12.7.	Неврологические проблемы у взрослых	186
12.7.1.	Острые нарушения сознания	187
12.7.2.	Стойкие изменения поведения	187
12.7.3.	Стойкие головные боли	188
12.7.4.	Затруднения при ходьбе	190
12.7.5.	Нарушения зрения	191
12.7.6.	Ощущение жжения в стопах	191
12.8.	Неврологические проблемы, характерные для детей	191
12.9.	Лихорадка	192
12.9.1.	Тактика лечения	192
12.9.2.	Генерализованная инфекция	193
12.10.	Другие проблемы, обусловленные ВИЧ-инфекцией	193
12.11.	Профилактика оппортунистических инфекций, связанных с заражением ВИЧ	195
12.11.1.	Общие положения	195
12.11.2.	Иммунизация	196
12.11.3.	Первичная химиопрофилактика у взрослых	196
12.11.4.	Первичная химиопрофилактика у детей	198
12.11.5.	Вторичная химиопрофилактика у взрослых	198
13.	Координируемая помощь в различных учреждениях	201
13.1.	Введение	201
13.2.	Расширенные рамки нового подхода к снижению бремени ТБ/ВИЧ	201
13.3.	Направление в местные службы помощи больным ВИЧ/СПИДом	202
13.4.	Преимущества, связанные с поддержкой со стороны местных служб помощи больным ВИЧ/СПИДом	203
13.5.	Объем помощи в отношении ВИЧ/СПИДа, включающей мероприятия, направленные на борьбу с туберкулезом ...	203
13.5.1.	Поддержка в домашних условиях и в общине	204
13.5.2.	Первичная помощь	204
13.5.3.	Вторичная помощь	206

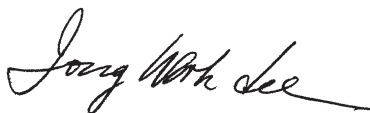
13.5.4.	Третичная помощь	206
13.6.	Частный сектор	208
13.6.1.	Частнопрактикующие медицинские работники	208
13.6.2.	Представители традиционной медицины	209
13.7.	Прикладные исследования, направленные на улучшение интеграции профилактики и помощи при туберкулезе и ВИЧ/СПИДе	209
13.7.1.	Содействие добровольному консультированию и тестированию (ДКТ) на ВИЧ-инфекцию в целях улучшения помощи по поводу туберкулеза	209
13.7.2.	Практический подход к заболеваниям легких (ППЗЛ)	210
14.	Профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц	213
14.1.	Введение	213
14.2.	Защита ВИЧ-инфицированных лиц от контактов с возбудителем ТБ	213
14.2.1.	Контроль над окружающей средой	214
14.2.2.	Применение масок	214
14.2.3.	Санитарное просвещение больных	214
14.2.4.	Пациенты с подозрением на туберкулез легких	215
14.2.5.	Больные туберкулезом легких с бактериовыделением	215
14.2.6.	Пациенты с множественной лекарственной устойчивостью к микобактериям туберкулеза (МЛУ-ТБ)	215
14.3.	Значение вакцины БЦЖ в профилактике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц	216
14.3.1.	Общие вопросы	216
14.3.2.	Защита ВИЧ-инфицированных детей от туберкулеза с помощью вакцины БЦЖ	216
14.3.3.	Безопасность вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей	216
14.3.4.	ВИЧ-инфекция и вакцина БЦЖ: рекомендации ВОЗ	216
14.4.	Роль расширенной программы иммунизации (РПИ)	217
14.5.	Профилактическая терапия	218
14.5.1.	Целевые группы для профилактического лечения	219
14.5.2.	Значение профилактического лечения изониазидом у ВИЧ-инфицированных лиц	220
14.5.3.	Рекомендации ВОЗ/ЮНЭЙДС по профилактической химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-положительных пациентов	221

ВОЗ приняла на себя обязательства достичь значительных успехов в области здравоохранения в мире. Цели в отношении туберкулеза включают достижение к 2005 г. 85% излечения и 70% выявления случаев заболевания во всемирном масштабе. Цели в отношении вируса иммунодефицита человека включают охват к 2005 г. терапией антиретровирусными препаратами 3 млн ВИЧ-инфицированных в развивающихся странах. Цели развития тысячелетия включают задачи по улучшению здоровья и выживания детей, а также борьбы с приоритетными инфекционными заболеваниями (включая ТБ и СПИД) к 2015 г. Прогресс в улучшении клинического лечения ТБ/ВИЧ будет содействовать достижению этих целей. Клиницисты должны внести существенный вклад не только в лечение пациентов, но также и в общественное здравоохранение.

Основой борьбы с ТБ в общественном здравоохранении является хорошая клиническая помощь путем выявления и эффективного лечения больных ТБ. Краеугольным камнем мероприятий здравоохранения в области предотвращения ВИЧ-инфекции является увеличение доли ВИЧ-инфицированных лиц, которые предпочитают знать о своем ВИЧ-статусе. Одним из преимуществ выявления ВИЧ-положительных лиц должен быть доступ к хорошей медицинской помощи. Это является решающим для обеспечения доверия общества к помощи в отношении ВИЧ/СПИДа и будет способствовать прохождению тестирования на ВИЧ. Данное руководство дает практические рекомендации по клиническому ведению ВИЧ-инфицированных пациентов всех возрастов, включая химиотерапию антиретровирусными препаратами, а также лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний и ТБ.

Эпидемии ТБ и ВИЧ-инфекции перекрещиваются. Для клинициста именно на пациента направлена деятельность здравоохранения по лечению ТБ/ВИЧ. Например, клиницисты могут предложить больным ТБ добровольное консультирование. Если ВИЧ-инфекция будет выявлена у больных ТБ, клиницисты должны уверить их непосредственно или путем отправления в специализированные центры, в том, что они будут получать пожизненную помощь, которая будет включать лечение ВИЧ-инфекции, профилактику и лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний, поддержку в уменьшении передачи ВИЧ-инфекции, а также социальную и психологическую поддержку.

В данном руководстве даются ценные рекомендации клиницистам по оказанию медицинской помощи больным ТБ/ВИЧ. Их усилия являются решающими в достижении глобальных целей общественного здравоохранения.



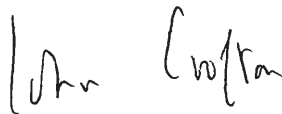
Д-р Дж. В. Ли Генеральный директор
Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария

Врачи и другие медицинские работники в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, будут очень обеспокоены, когда в своей практике встретятся с большим числом больных туберкулезом. Тревогу вызовет также эпидемия ВИЧ-инфекции и ее влияние на значительное увеличение бремени туберкулеза. Врачи узнают, что у многих пациентов развитие клинических признаков ТБ – это первый знак ВИЧ-инфицирования. Эта замечательная книга предназначена для практикующих врачей. В ней собрана современная информация о туберкулезе и ВИЧ/СПИДе, а также о взаимосвязях между этими болезнями. Основное внимание в ней сосредоточено на клинических проблемах диагностики и лечения туберкулеза как у взрослых, так и у детей. В ней также приведены данные о других ВИЧ-ассоциированных заболеваниях, которые клиницист может обнаружить у больных ТБ/ВИЧ. В книге приведена полезная информация как для впервые столкнувшихся с этой проблемой, так и для опытных клиницистов, когда они испытывают определенные трудности. Она хорошо составлена и проста в использовании.

Современные методы лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, являются высокоэффективными. Это не только имеет огромное положительное значение для самого больного, но и ограничивает распространение туберкулеза как в семьях, так и в обществе. Различные методы лечения помогают бороться со многими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями. В данной книге кратко рассмотрены эти методы лечения. Кроме того, здесь приведены основные сведения о психологической поддержке больных и о комплексном подходе к решению проблемы борьбы с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Широта проблем ВИЧ и ТБ в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, увеличивается также в Азии и Южной Америке, где книга окажется такой же полезной.

Я поздравляю с публикацией этой ценной книги Всемирную организацию здравоохранения и авторов, которые смогли в такой четкой и лаконичной манере охарактеризовать проблемы туберкулеза и ВИЧ-инфекции и пути их решения.



Сэр Джон Крофтон

Почетный профессор в области респираторных инфекций
и туберкулеза
Эдинбургский университет, Шотландия

Осознание роли, которую ВИЧ-инфекция играет в клиническом ведении туберкулеза, побудило ВОЗ к первому изданию этого руководства в 1996 г. В связи с массовыми потребностями руководство было адаптировано к различным регионам и переведено на многие языки. Его тираж намного превысил 100 000. Осознание сильных и слабых сторон первого издания, а также новые разработки в области туберкулеза в ВИЧ-инфекции подсказали необходимость выпуска второго издания.

Повышенное внимание в этом издании уделено необходимости качественной борьбы с туберкулезом у детей в рамках национальных программ по борьбе с туберкулезом. Поэтому данное второе издание включает улучшенные инструкции по противотуберкулезным мероприятиям у детей.

ВИЧ-инфекция «разжигает» эпидемию туберкулеза в популяциях со значительным контингентом лиц, инфицированных одновременно как ВИЧ, так и микобактериями туберкулеза. Интенсивная трансмиссия *M. tuberculosis* увеличивает контингенты ВИЧ-инфицированных лиц, подверженных и предрасположенных к последующему заражению туберкулезом. В группах населения со значительной распространенностью ВИЧ-инфекции многие инфицированы как туберкулезом, так и ВИЧ, и у многих ВИЧ-инфицированных развивается туберкулез. К сожалению, до настоящего времени лишь очень небольшая часть населения, инфицированного ВИЧ, имеет возможность получать антиретровирусную терапию. Тем не менее доля таких лиц, несомненно, будет увеличиваться, поэтому клиницисты, участвующие в лечении больных туберкулезом, нуждаются в знании основ антиретровирусной терапии. Соответственно в данное издание включена новая глава об антиретровирусных препаратах, используемых при лечении ВИЧ-инфекции.

Новые и более широкие рамки борьбы с туберкулезом, так же как и вся стратегия преодоления ТБ/ВИЧ, отражают разработки в области политики противотуберкулезных мер, имевшие место после 1996 г. Основы этой новой политики приведены в главе 2 руководства.

Изменения, указанные выше, делают данное руководство инструкцией по клиническому ведению больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Данное руководство предназначено в первую очередь для врачей и других медицинских работников окружных больниц и лечебных центров в странах со значительной распространенностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Оно ориентировано преимущественно на страны Африки, расположенные к югу от Сахары, поскольку именно жители данного региона в наибольшей степени страдают от ВИЧ-инфекции и связанного с ней туберкулеза. Тем не менее мы надеемся, что это руководство будет полезно и в других регионах мира, сталкивающихся с подобными проблемами.

Оборудование и возможности различных больниц и лечебных центров различаются во многих отношениях. Данное руководство составлялось с учетом того, что ваша больница имеет ограниченную лабораторную и рентгенодиагностическую базу. Даже если в вашем распоряжении нет соответствующих возможностей, данное руководство все же будет полезным. Профессиональные медицинские работники, лечащие больных туберкулезом, нуждаются в знаниях о принципах диагностики и лечения ВИЧ-инфекции и других связанных с ней заболеваний. Данное руководство поможет им и в этом отношении.

Руководство карманного формата может использоваться как в клинике, так и в домашних условиях. Его размеры не предоставляют достаточного места для изложения в нем всей возможной информации, которую вы пожелаете получить в отношении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. Поэтому в конце каждой из глав приведен список рекомендованной для чтения литературы. В число таких рекомендаций включены соответствующие книги, основополагающие материалы, обзоры и последние статьи в журналах.

Мы приглашаем направлять любые ваши комментарии по поводу данного руководства в ВОЗ. Эти рекомендации будут учтены в последующих изданиях с целью их улучшения. В руководстве много отсылок к публикациям ВОЗ. Для получения экземпляра этих публикаций ВОЗ вы можете послать запрос по адресу: Marketing and Dissemination, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland (Маркетинг и распространение, Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева 27, Швейцария).



ГЛОССАРИЙ И СОКРАЩЕНИЯ

В этом глоссарии даны объяснения сокращений и некоторых терминов, использованных в данной книге.

DOT	лечение под непосредственным наблюдением (наблюдатель следит за тем, как пациент принимает лекарства)
GDF	доступность лекарственных средств во всемирном масштабе
HEPA	высокоэффективный фильтр для очистки воздуха (маска)
PPD	туберкулин PPD (purified protein derivate)
агранулоцитоз	отсутствие гранулоцитов в периферической крови
амбулаторный больной	ходячий (о больном)
анорексия	отсутствие аппетита
АРВ	антиретровирусные (препараты)
АРТ	антиретровирусная терапия
атипичные микобактерии	нетуберкулезные микобактерии
бактериостатический	препятствующий размножению бактерий
бактерицидный	убивающий бактерии
бронхоэктаз	необратимое расширение бронхов, содержащих инфицированную мокроту
бубон	увеличенный лимфатический узел, содержащий гной
БЦЖ	бациллы Кальметта – Герена
в/м инъекция	внутримышечная инъекция
ВААРТ (HAART)	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-ассоциированный ТБ	ТБ, возникший у пациента, инфицированного ВИЧ
ВИЧ-отрицательный	отсутствие антител к ВИЧ
ВИЧ-положительный	наличие антител к ВИЧ
ВИЧ-статус	наличие или отсутствие ВИЧ-инфекции
ВИЧ-тест	исследование крови на антитела к ВИЧ
внелегочный ТБ	ТБ других органов, помимо легких
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
горб	деформация позвоночника под острым углом из-за спадения тел позвонков при ТБ
дактилит	воспаление, локализующееся на пальцах

десенсублизация	способ преодоления гиперчувствительности к препарату
диспноэ	у пациента путем постепенного возобновления лечения им
диссеминированный	одышка
ДКТ	распространение по организму на многие различные органы
дремлющая зона	добровольное консультирование и тестирование (на ВИЧ)
ИЛДБ	скрытая или неактивная область поражения или травмы ткани или органа
иммунодепрессанты	интегрированное лечение детских болезней
индурация	препараты, подавляющие нормальный иммунитет
ИОТ	уплотнение, например, кожи на месте введения туберкулина
ИП	ингибитор обратной транскриптазы
ИПК	ингибитор протеазы
ИППП	информация, просвещение и коммуникация
ИФА	инфекции, передаваемые половым путем
казеоз	иммуноферментный анализ
КАТ или КТ	разрушение тканей туберкулезными микобактериями с формированием желтовато-белого материала, напоминающего творог
ККХ	компьютерная аксиальная томография
консультирование	краткосрочный курс химиотерапии
контакты	личное общение одного человека (консультант) с другим (пациент/клиент), помогающее ему принять решение и действовать в соответствии с ним
котримоксазол (ТМП/СМЗ)	люди (часто члены семьи), окружающие больного ТБ и имеющие повышенный риск заражения
кровохарканье	триметоприм/сульфаметоксазол
КУМ	отхождение окрашенной кровью мокроты при кашле
КЛПФД	кислотоустойчивые микобактерии
	комбинированный лекарственный (противотуберкулезный) препарат с фиксированными дозами

латентный	имеющий место, но не очевидный, скрытый (может стать явным позднее)
лечение на дому	оказание больному медицинской помощи большей частью на дому, а не в больнице
ЛИП	лимфоидная интерстициальная пневмония
ложноотрицательный результат	отрицательный результат теста, когда правильный результат должен быть положительным
ложноположительный результат	положительный результат теста, когда правильный результат должен быть отрицательным
МАС	<i>Mycobacterium avium intra cellulare</i> (одна из типичных микобактерий)
МБТ	микобактерия туберкулеза
менингизм	наличие клинических признаков, подозрительных на менингит (головная боль, ригидность шейных мышц, симптом Кернига)
младенец	ребенок в возрасте до 1 года
МЛУ-ТБ	множественная лекарственная устойчивость микобактерий ТБ
монотерапия	лечение всего лишь одним лекарственным препаратом
МСБТА (IUATLD)	Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких
мутантные бактерии	бактерии, у которых произошли генетические изменения и которые стали отличаться от остальной популяции
мутация	внезапные генетические изменения, например приобретение лекарственной резистентности бактериями
НЗИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПО	неправительственные организации
НПТ	национальная программа борьбы с туберкулезом
НСПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
НТИОТ	нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы
оппортунистическая инфекция	инфекция, которая «использует возможность» для развития заболевания при ослаблении иммунитета

пассивное выявление	выявление случаев ТБ у лиц с подозрением на туберкулез (с помощью тестов бактериоскопии мазков мокроты)
патогенез	механизм развития болезни ТБ
патогенетическая терапия	лечение, проводимое в дополнение к основной терапии
ПГЛ	персистирующая генерализованная лимфаденопатия
первичная устойчивость	устойчивость микобактерий ТБ к противотуберкулезным препаратам у больного ТБ, ранее не получавшего эти препараты
перикардит экссудативный	скопление экссудата в полости перикарда
период окна	интервал между заражением ВИЧ и появлением антител к этому вирусу в крови (продолжительность около 3 мес)
плевральный выпот	накопление жидкости в плевральной полости
ПМА	прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПМСП	первичная медико-санитарная помощь
пневмоторакс	наличие воздуха в плевральной полости
ППЗЛ	практический подход к заболеваниям легких
приверженность к лечению	больные принимают препараты в точном соответствии с назначением
прикорневой	вблизи корня легкого
приобретенная	устойчивость микобактерий туберкулеза к действию противотуберкулезных препаратов у больных ТБ, которые ранее уже получали специфическую терапию
устойчивость	лечение с целью предупредить заболевание, например прием изониазида для предупреждения ТБ в определенных ситуациях (химиопрофилактика)
профилактическая терапия	лечение с целью предупредить заболевание, например прием изониазида для предупреждения ТБ в определенных ситуациях (химиопрофилактика)
ПЦП	пневмоцистная пневмония (вызванная <i>Pneumocystis carinii</i>)
реакция	выраженная иммунологическая реакция
гиперчувствительности	даже на небольшое количество лекарства или другого антигена, например туберкулина
рецидив	повторное развитие заболевания после его излечения

РНК	рибонуклеиновая кислота
РПИ	расширенная программа иммунизации
РСТБ	районный специалист по туберкулезу (участковый фтизиатр)
CD4-клетки	подгруппа Т-лимфоцитов, несущих CD4-антигены
сероконверсия	первое появление антител к ВИЧ в крови; обычно отмечается через 3 мес после заражения
синдром синдром Стивенса – Джонса	группа симптомов или признаков характерная сыпь определенной локализации и воспаление слизистых оболочек
СК	саркома Капоши
скрофула	поражение лимфатических узлов при ТБ
сочетанная инфекция	одновременная инфекция разными возбудителями, например микобактериями ТБ и ВИЧ
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
спинальный блок	обструкция нормального тока ЦСЖ вдоль спинного мозга
ССК	СПИД-связанный комплекс
схема лечения	прием препарата (препаратов) в определенных дозах в течение определенного срока
ТБ	туберкулез
ТБ/ВИЧ	сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции
тест на чувствительность	определение чувствительности или устойчивости возбудителей ТБ к противотуберкулезным препаратам
Т-лимфоциты	тип лимфоцитов, обеспечивающих клеточный иммунитет
ТМП-СМЗ	триметоприм-сульфаметоксазол
тромбоцитопения	сниженное количество тромбоцитов в крови
туберкулема	округлый отграниченный участок туберкулезного воспаления размером 1 см и более
туберкулин	белок, экстрагированный из микобактерий ТБ (PPD)
ТЭН	токсический эпидермальный некроз
узловатая эритема	болезненные, плотные, красные узлы на голенях спереди

фликтенулезный конъюнктивит	проявление болезненной аллергической реакции конъюнктивы на первичную туберкулезную инфекцию, характеризующееся воспалением и образованием маленьких красноватых узелков на стыке роговицы и склеры
флюорохромная краска	краска, дающая яркое свечение в ультрафиолетовом свете
химиотерапия	лечение лекарственными препаратами – например, противотуберкулезная химиотерапия означает лечение противотуберкулезными препаратами
ЦКЗ (CDC)	Центры по контролю и профилактике заболеваний (США)
ЦМВ (CMV)	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
частота случаев (заболеваемость)	число вновь выявленных случаев заболевания, приходящихся на определенное число человек населения за определенный период (обычно за год)
экссудат	жидкость с высоким содержанием белка и клеток воспаления в очаге поражения
эмпирическая (пробная) терапия	лечение какого-либо заболевания без точного подтверждения с помощью тестов
ЮНИСЕФ	Детский фонд Организации Объединенных Наций

ВИЧ-инфекция, если ее не лечить, приводит к усилению иммунодефицита и к повышенной восприимчивости в отношении инфекционных заболеваний, в том числе и туберкулеза. Именно ВИЧ-инфекция привела к эпидемии туберкулеза во многих странах, особенно в странах Африки к югу от Сахары, а также к значительному нарастанию туберкулеза в Азии и в Южной Америке. Туберкулез в популяциях со значительной распространенностью ВИЧ-инфекции стал ведущей причиной заболеваемости и смертности. Поэтому программы по борьбе с туберкулезом и борьбе с ВИЧ-инфекцией взаимосвязаны. Предотвращение ВИЧ-инфекции должно быть одной из первоочередных задач в борьбе с туберкулезом, а предотвращение туберкулеза, в свою очередь, должно стать приоритетом программ по борьбе с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, программы по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией обеспечивают существенную помощь общей службе здравоохранения. Предыдущие программы по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией были нацелены на следование по различным курсам. Однако новый подход к борьбе с туберкулезом в популяциях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции настоятельно требует сотрудничества между этими программами.

Нарастание ВИЧ-инфекции усиливает необходимость в противотуберкулезных программах, которые помогают преодолевать повысившуюся нагрузку, связанную с увеличением туберкулеза. Воздействие ВИЧ-инфекции выявляет любой из недостатков программ по борьбе с ТБ. Увеличение числа лиц с подозрением на туберкулез служит прямым вызовом для диагностических служб. Внелегочный туберкулез, а также случаи туберкулеза легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты, представляющие особые трудности при диагностике, составляют все увеличивающуюся долю среди всех случаев заболевания. Все чаще возникают побочные реакции на лекарственные препараты. Все более высокой становится заболеваемость и смертность, в частности и от иных, связанных с ВИЧ, но поддающихся излечению инфекций. Увеличивается также риск реактивации и рецидивов туберкулеза. Диагноз туберкулеза, всегда затрудненный у детей младшего возраста, стал еще более сложным в условиях распространения ВИЧ-инфекции.

Цели программы по борьбе с туберкулезом заключаются в снижении заболеваемости и смертности, в предотвращении его передачи и в недопущении развития лекарственной устойчивости. В настоящий момент ведущим инструментом в борьбе с ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц принято считать применение стратегии DOTS. Сутью этой стратегии является выявление и лечение больных (среди пациентов, обратившихся в лечебные учреждения общественного здравоохранения), ставших источниками туберкулезной инфекции. Именно данный контингент больных становится центральным звеном в целой серии событий, способствующих распространению микобактерий туберкулеза, особенно в условиях нарастания ВИЧ-инфекции. Расширенные рамки нового подхода к борьбе с туберкулезом среди населения со значительной распространенностью ВИЧ-инфекции включают мероприятия, направленные как

против туберкулеза, так и против ВИЧ-инфекции (и тем самым косвенно против туберкулеза). Осуществление данного подхода зависит от продолжающегося сотрудничества программ по туберкулезу и по ВИЧ-инфекции, от их взаимосвязи и взаимодействия. Подобное взаимодействие направлено на область совместной заинтересованности, а именно на обучение персонала, санитарное просвещение населения, обеспечение лекарственными средствами, выявление и ведение больных и на осуществление эпидемиологического надзора.

В этой главе содержится общая информация о туберкулезе (ТБ), вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также о взаимосвязи между ними.

I. I. ТУБЕРКУЛЕЗ

I. I. I. Основные сведения о туберкулезе

Mycobacterium tuberculosis

Туберкулез (ТБ) – это инфекционное заболевание, возбудителями которого являются микобактерии туберкулеза (МБТ) – *Mycobacterium tuberculosis* (иногда *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium africanum*). Эти микроорганизмы известны также как туберкулезные бациллы (так как они вызывают поражения, которые называются «бугорками» – лат. *tuberculum*) или как кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). При микроскопическом исследовании мокроты, окрашенной специальными способами, возбудители туберкулеза видны как палочковидные образования красного цвета. Это происходит потому, что они обладают кислотоустойчивостью (они сохраняют краситель даже после промывания окрашенных препаратов кислотой или спиртом). Туберкулезные микобактерии могут оставаться в тканях в неактивном состоянии, сохраняя жизнеспособность многие годы.

Инфицирование микобактериями ТБ и туберкулез

При инфицировании МБТ они содержатся в организме хозяина, но в небольшом количестве и в дремлющем состоянии. Эти дремлющие бактерии находятся под контролем защитных сил организма и не вызывают заболевания. Многие люди инфицированы МБТ и остаются здоровыми. Туберкулез – это состояние, когда имеются клинические симптомы или признаки поражения одного или нескольких органов. Это происходит в связи с тем, что МБТ начинают размножаться и их становится настолько много, что иммунитет не в состоянии с ними справиться.

Источники инфекции

Основным источником инфекции является кашляющий больной туберкулезом легких; эту форму болезни также называют легочным ТБ. Обычно у таких больных в мокроте обнаруживают микобактерии ТБ (см. главу 3). При кашле образуются мельчайшие капельки (инфекционные частицы респираторного секрета менее 5 мкм в диаметре, в кото-

рых находятся возбудители ТБ). Во время одного кашлевого толчка может образовываться до 3 тыс. таких капелек. Капельки могут также распространяться в воздухе со слюной при разговоре, чихании, пении и в течение долгого времени оставаться в воздухе. МБТ погибают под действием прямых солнечных лучей в течение 5 мин, однако в темноте они долго сохраняют жизнеспособность. Заражение обычно происходит в помещениях. Капельки настолько малы, что они не повреждают бронхи, а проникают в альвеолы легких, где начинается размножение микобактерий. Индивидуальный риск заражения определяется двумя факторами – концентрацией инфекционного материала в воздухе и продолжительностью вдыхания такого воздуха.

В некоторых странах встречается туберкулез животных (бычий тип ТБ). Передающиеся с молоком *M. bovis* могут инфицировать миндалины, вызывая шейный лимфаденит, или кишечник, вызывая абдоминальный ТБ.

Пути, по которым обычно не передается туберкулез

ТБ не передается через пищу и воду, половым путем, через кровь при переливании или через укусы комаров.

Риск инфекции

Индивидуальный риск заражения зависит от длительности контакта с возбудителем ТБ и восприимчивостью к инфекции. Поэтому риск заражения у чувствительного к инфекции человека, имеющего длительные тесные контакты в помещении с бациллярным больным ТБ, весьма высок. Риск инфицирования от абациллярного больного ТБ легких низок, а от больного с внелегочным ТБ – еще ниже.

Риск перехода инфицированности в заболевание

Инфицирование *M. tuberculosis* может произойти в любом возрасте. После заражения человек остается инфицированным в течение многих лет, возможно, пожизненно. У подавляющего большинства (90%) людей, инфицированных микобактериями ТБ, но не имеющих ВИЧ-инфекции, заболевание туберкулезом не развивается. У этих здоровых инфицированных людей единственным проявлением инфекции может быть положительная туберкулиновая проба.

У инфицированных людей в любое время может развиваться заболевание туберкулезом. Туберкулез может поражать любые органы и ткани, но чаще всего страдают легкие. Вероятность развития болезни наиболее высока вскоре после заражения; со временем шансы заболеть постепенно снижаются. У инфицированных младенцев и маленьких детей в связи с незрелостью иммунной системы риск заболеть выше, чем у бо-

лее старших людей. Более вероятно, что в этой возрастной группе ТБ распространится из легких в другие органы. Обычно у заболевших детей болезнь развивается в течение двух лет после экспозиции и инфицирования. У большинства болезнь не развивается в детстве, но может проявиться позднее. Различные физические и эмоциональные перегрузки могут способствовать трансформации инфекции в заболевание туберкулезом. Наиболее важным патогенетическим фактором является ослабление иммунной защиты, особенно при ВИЧ-инфекции.

Эволюция туберкулезного процесса при отсутствии лечения

Без лечения в течение 5 лет погибают около 50% больных легочным ТБ, 25% поправляются (наступает спонтанное выздоровление благодаря сильной иммунной системе), а у остальных 25% развивается хронически текущий ТБ.

Эпидемиология

Около трети жителей нашей планеты инфицированы *M. tuberculosis*. В 2000 г. в мире было выявлено 8,3 млн новых случаев туберкулеза. На долю развивающихся стран приходится 95% случаев ТБ и 98% летальных исходов от ТБ. Три четверти (75%) случаев ТБ в развивающихся странах приходится на наиболее трудоспособный возраст (15–50 лет). В 2000 г. наиболее высокая частота ТБ (290 на 100 000 населения в год) и самый высокий показатель (6%) ежегодного прироста числа случаев ТБ наблюдался в районах Африки, расположенных к югу от Сахары. Число случаев смерти от ТБ в 2000 г. составило 1,8 млн, из которых 226 000 (12%) связаны с ВИЧ-инфекцией. Случаи смерти от ТБ составляют 25% всех предотвратимых случаев смерти в развивающихся странах.

Увеличение ТБ среди детей является прямым следствием увеличения числа взрослых, больных ТБ. Неонатальная иммунизация вакциной БЦЖ имеет ограниченный эффект в предотвращении ТБ у детей в развивающихся странах. Младенцы и дети (в возрасте до 5 лет) подвержены особому риску инфицирования и заболевания. Трудно точно оценить бремя детского ТБ в связи со сложностью диагностики, особенно в районах, где распространена ВИЧ-инфекция. В главе 4 эти вопросы рассматриваются более подробно.

1.1.2. Патогенез туберкулеза

Первичная инфекция

Первичная инфекция развивается после первого контакта с микобактериями туберкулеза. Вдыхаемые с воздухом инфекционные капельки настолько малы, что не задерживаются в бронхах на реснитчатом эпителии и оседают в альвеолах легких. Размножение микобактерий ТБ в легких приводит к развитию фокуса воспаления, при заживлении его формирует-

ся очаг Гона. По лимфатическим путям микобактерии ТБ попадают в лимфатические узлы средостения. Очаг воспаления в легких и регионарный лимфаденит образуют первичный комплекс, откуда микобактерии ТБ могут гематогенно распространяться по всему организму больного. Иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа и клеточный иммунитет) формируется через 4–6 нед после заражения. Последующие события определяются массивностью инфекции (количеством микобактерий) и состоянием иммунитета организма. В большинстве случаев иммунный ответ останавливает размножение возбудителей, однако часть микобактерий ТБ может существовать латентно. Единственным свидетельством наличия туберкулезной инфекции являются положительные кожные реакции на туберкулин. У некоторых людей слабый иммунный ответ не может предупредить размножение микобактерий ТБ, вследствие чего через несколько месяцев развивается заболевание туберкулезом.

Исходы первичной инфекции

Первичный комплекс	→	клинические проявления инфекции отсутствуют кожные тесты с туберкулином положительные (обычный исход в 90% случаев)
	→	реакции гиперчувствительности например: узловатая эритема фликтенулезный конъюнктивит дактилит
	→	поражение легких, плевры и внутригрудных лимфатических узлов например: туберкулезная пневмония, осложненная ателектазом доли легкого (из-за сдавления бронха) или осложненная экссудативным плевритом
	→	генерализованный процесс лимфаденопатия (обычно шейная) менингит перикардит милиарный туберкулез

ПРИМЕЧАНИЕ

Быстрое прогрессирование от первичной инфекции к туберкулезному поражению легких наблюдается чаще у детей в возрасте до 5 лет. Увеличение лимфатических узлов и инфильтраты в легких могут быть обнаружены с помощью рентгенологического исследования органов грудной клетки.

Вторичный туберкулез

Вторичный туберкулез развивается после латентного периода, который может продолжаться несколько месяцев или лет после перенесенной первичной инфекции. Вторичный туберкулез может развиваться в результате реактивации старого туберкулезного очага или реинфекции. Реактивация означает, что «дремавшие» микобактерии, находившиеся в тканях в течение многих месяцев или лет, начали размножаться. Это может произойти в качестве ответной реакции на какой-то пусковой механизм – например, как ответ на ослабление иммунной системы ВИЧ-инфекцией. Реинфекция означает повторное заражение человека, который ранее уже перенес первичную инфекцию.

Иммунный ответ пациента приводит к образованию локализованных патологических зон с обширным повреждением ткани и образованием полостей. При вторичном туберкулезе обычно поражаются легкие, хотя процесс может развиваться в любом органе. Характерные признаки вторичного ТБ: обширное поражение легких, образование каверн; наличие микобактерий туберкулеза в мокроте; поражение верхних долей легких; обычно отсутствие увеличения внутригрудных лимфатических узлов. Такие пациенты являются основными переносчиками инфекции в обществе.

Вторичный туберкулез

ТБ легких	
Например: очаги инфильтраты верхних долей легких фиброз прогрессирующая пневмония эндобронхит	
Внелегочный ТБ	
Часто	Реже
Плеврит	Эмпиема
Лимфаденопатия (обычно шейная)	Поражение половых органов у мужчин (эпидидимит, орхит)
Поражение центральной нервной системы (менингит, церебральная туберкулема)	Поражение половых органов у женщин (придатки матки, эндометрий)
Перикардит (серозный, спаечный)	Поражение почек
Поражение желудочно-кишечного тракта (илеоцекальная, брюшинная области)	Поражение надпочечников
Поражение позвоночника, других костей и суставов	Поражение кожи (волчанка, туберкулиды, милиарный процесс)

ПРИМЕЧАНИЕ

Вторичный ТБ с поражением легких обычно развивается у взрослых; при этом в мокроте больных могут обнаружиться микобактерии туберкулеза.

1.2. ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ)

1.2.1. Введение: ВИЧ и СПИД

Со времени первого описания СПИДа в 1981 г. исследователи обнаружили два серотипа ВИЧ, которые вызывают СПИД. ВИЧ-1 – это серотип, который доминирует во всем мире. ВИЧ-2 чаще встречается в странах Западной Африки и иногда в Восточной Африке, Европе, Азии и Латинской Америке. Вирусы обоих серотипов вызывают СПИД, пути их распространения одинаковы. Однако передача ВИЧ-2 осуществляется несколько реже; кроме того, ВИЧ-инфекция, обусловленная вирусом второго типа, может медленнее прогрессировать в заболевание СПИДом.

1.2.2. Эпидемиология ВИЧ/СПИДа

К концу 2002 г., по оценкам, 42 млн взрослых и детей были инфицированы ВИЧ или страдали СПИДом. Из них 28,5 млн (68%) были жителями районов Африки, расположенных к югу от Сахары, а 6 млн (14%) – жителями Южной и Юго-Восточной Азии. В 2002 г., по оценкам, имело место 5 млн новых случаев инфицирования ВИЧ среди взрослых и детей, а 3,1 млн человек умерли от ВИЧ/СПИДа. 2,4 млн (77%) этих случаев смерти произошли в районах Африки к югу от Сахары. Эти районы характеризуются наивысшими показателями (9% к концу 2002 г.) распространенности сероположительных реакций на ВИЧ среди взрослого (15–49 лет) населения.

В 2001 г. из 25 стран с показателем распространенности сероположительных реакций на ВИЧ у взрослых более 5% 24 страны находились в районах Африки, расположенных к югу от Сахары. Единственной страной из другого региона была Гаити. В 9 странах (все в Африке к югу от Сахары) показатель распространенности сероположительных реакций на ВИЧ составлял 15% и более. Таким образом, страны Африки, расположенные к югу от Сахары, несут наибольшее бремя эпидемии ВИЧ/СПИДа. Тем не менее ВИЧ значительно распространен и в некоторых странах других регионов с показателем сероположительных реакций 1–5%, например: Камбодже, Мьянме, Таиланде (регион Юго-Восточной Азии), а также Белизе, Гватемале, Гайане, Гаити, Гондурасе, Панаме и Суринаме (Амери-

канский регион). Распространенность сероположительных реакций на ВИЧ, по-видимому, стабилизируется в районах Африки, расположенных к югу от Сахары, но все еще увеличивается у населения некоторых других крупных стран, например Российской Федерации.

1.2.3. Пути передачи ВИЧ

Наибольшее значение в глобальном масштабе имеет половой путь передачи ВИЧ. Другие заболевания, передаваемые половым путем (в особенности те, которые сопровождаются появлением язвенных поражений на половых органах), повышают риск передачи ВИЧ. Основными путями передачи ВИЧ в странах, расположенных к югу от Сахары, являются половые контакты, а также через кровь и от матери к ребенку. В большинстве слаборазвитых стран число ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин одинаково. Передача ВИЧ через кровь реализуется при гемотрансфузиях зараженной крови, инъекциях контаминированными шприцами и иглами, а также при использовании нестерильных режущих или колющих инструментов. Наиболее распространенный путь передачи ВИЧ в условиях растущих эпидемий ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и в Украине инъекционный.

ВИЧ-инфекция развивается примерно у трети детей, матери которых заражены ВИЧ, причем инфицирование в основном происходит в период, близкий к рождению. Имеется невысокий риск передачи ВИЧ через грудное молоко. Однако во многих слаборазвитых странах грудное вскармливание все еще остается более безопасной альтернативой по сравнению с искусственным вскармливанием ребенка.

Нет ни одного доказательства возможности передачи ВИЧ при повседневных бытовых контактах, через объятия или поцелуи, через пищевые продукты или напитки, а также при укусах комаров или других кровососущих насекомых.

1.2.4. Предотвращение передачи ВИЧ в медицинских учреждениях

Передача больным

У больных имеется потенциальный риск инфицирования от ВИЧ-положительных медицинских работников или от других больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-положительные медицинские работники не должны выполнять инвазивные манипуляции (хирургические вмешательства, инвазивные диагностические или терапевтические процедуры). Может иметь место перекрестное инфицирование больных через контаминированное медицинское, хирургическое или стоматологическое оборудование.

Чрезвычайно важно выполнять все имеющиеся рекомендации по стерилизации. Если возможно, необходимо сократить количество инъекций, что помогает уменьшить риск перекрестного инфицирования больных.

Передача медицинскому персоналу

Большинство медицинских работников заражаются ВИЧ не на рабочем месте, а чаще всего половым путем от ВИЧ-положительного супруга или полового партнера. Риск передачи ВИЧ от инфицированных больных медицинским работникам невелик, если персонал соблюдает стандартные меры предосторожности. В медицинских учреждениях передача ВИЧ происходит реже, чем передача вируса гепатита В. ВИЧ-инфекция развилась менее чем у 0,5% медицинских работников, травмировавших свои кожные покровы иглами, которые были контаминированы кровью ВИЧ-положительных пациентов. Загрязненные острые инструменты составляют риск пе-

Факторы риска	Меры профилактики для предупреждения передачи ВИЧ
Венопункция	Надевайте перчатки Используйте вакуум-контейнеры Выбрасывайте иглы и шприцы в специальные коробки Выбрасывайте перчатки и тампоны, подлежащие уничтожению, в непромокаемые пластиковые мешки Маркируйте флаконы с кровью и соответствующие бланки направлений этикетками «риск заражения»
Инвазивная процедура, операция, роды	Используйте перчатки и фартуки Защищайте глаза (очками или щитком) Выбрасывайте острые инструменты в специальные коробки
Разбрызгивание крови или другой биологической жидкости	Как можно быстрее смойте жидкость или кровь, используя любой имеющийся дезинфектант (например, глутаральдегид, фенол, гипохлорит натрия)
Искусственное дыхание	Избегайте делать искусственное дыхание методом «рот в рот» (используйте эластичный мешок и маску)
Использованное белье	Используйте перчатки и фартуки Используйте для сбора белья непромокаемые пластиковые мешки Стирайте при повышенной температуре или с использованием соответствующего дезинфектанта

редачи ВИЧ-инфекции медицинскому персоналу, поэтому необходимо аккуратно обращаться со всеми острыми инструментами и следовать инструкции по их санитарной обработке. Если произошел случайный укол использованной иглой, сдавите ранку, чтобы усилить кровотечение, и хорошо промойте место укола водой с мылом. Считайте, что вся кровь и все биологические жидкости в районах с высокой распространенностью ВИЧ являются потенциально опасными. В таблице на с. 28 приведены данные о профилактике передачи ВИЧ медицинским работникам. После травмы иглой начинайте постэкспозиционную профилактику антиретровирусными средствами, если они имеются в наличии, как можно быстрее (в пределах 24 ч).

1.2.5. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции

Как ВИЧ инфицирует клетки

ВИЧ инфицирует клетки, на поверхности которых имеется антиген CD4. Это Т-хелперы – субпопуляция Т-лимфоцитов, которой принадлежит решающая роль в клеточном иммунитете. Их называют CD4⁺-Т-лимфоциты. В последние годы было также выявлено, что для проникновения ВИЧ в клетку на ее поверхности необходимы и другие молекулы, называемые хемокинами. Пациенты, у которых нет некоторых из этих специфических хемокинов (например, CCR5), более резистентны к ВИЧ-инфекции. У других, у которых наблюдаются молекулярные изменения в рецепторах хемокинов, СПИД развивается гораздо медленнее.

Как ВИЧ разрушает иммунную систему

ВИЧ-инфекция вызывает такое опасное нарушение, как прогрессирующее уменьшение количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, которым принадлежит решающая роль в клеточном иммунитете. Кроме того, у сохранившихся жизнеспособность CD4⁺-Т-лимфоцитов нарушается функция. Именно поэтому прогрессирующая ВИЧ-инфекция неизбежно приводит к нарастанию иммунодефицита.

1.2.6. Естественная эволюция ВИЧ-инфекции

Острая ВИЧ-инфекция

Острую ВИЧ-инфекцию также называют «первичной ВИЧ-инфекцией» или «острым синдромом сероконверсии». Приблизительно 40–90% новых случаев ВИЧ-инфекции ассоциируются с симптоматическим заболеванием. Время от экспозиции до начала проявления симптомов обычно составляет 2–4 нед. У некоторых пациентов во время сероконверсии развивается заболевание, сходное с инфекционным мононуклеозом (повышенная температура, сыпь, боли в суставах и лимфаденопатия). Иногда может появляться острая неврологическая симптоматика, которая со временем

спонтанно исчезает. У больных могут наблюдаться асептический менингит, невралгия, энцефалит и миелит. Тяжелое состояние в момент сероконверсии может быть плохим прогностическим признаком. Большинство пациентов с наличием симптомов обращаются за медицинской помощью. Однако диагноз ставится редко по ряду возможных причин. Во-первых, клиницист может не учесть ВИЧ-инфекцию. Во-вторых, можно ошибочно принять неспецифические признаки за другое заболевание, например малярию. В-третьих, результаты стандартных серологических тестов на этой стадии обычно отрицательны. Впервые такие результаты становятся положительными через 4–12 нед после инфицирования, а более чем у 95% пациентов сероконверсия наблюдается через 6 мес после заражения ВИЧ. Диагноз острой ВИЧ-инфекции лучше всего демонстрируется выявлением РНК ВИЧ в плазме крови.

Бессимптомная ВИЧ-инфекция

У взрослых людей после заражения ВИЧ наступает очень длительный латентный период, прежде чем разовьется какое-либо ВИЧ-связанное заболевание или СПИД. Человек, инфицированный ВИЧ, может не иметь никаких симптомов инфекции в течение 10 лет и более. Большинство ВИЧ-инфицированных детей заражаются вирусом иммунодефицита в перинатальном периоде. У детей продолжительность бессимптомной ВИЧ-инфекции короче, чем у взрослых. Некоторые дети заболевают уже в первые недели жизни, но у большинства детей признаки ВИЧ-инфекции появляются в возрасте до двух лет. Лишь незначительная часть детей остаются практически здоровыми в течение нескольких лет.

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ)

ПГЛ определяется как увеличение лимфатических узлов, по меньшей мере двух локализаций, кроме паховых. В это время лимфатическая ткань является основным резервуаром ВИЧ. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия развивается примерно у трети практически здоровых ВИЧ-инфицированных людей. Увеличенные лимфоузлы сохраняются долго, локализируются в нескольких местах, симметричны и безболезненны. ПГЛ не имеет особой прогностической значимости.

Трансформация ВИЧ-инфекции в ВИЧ-связанные заболевания и СПИД

Почти у всех (а вполне вероятно, что у всех) ВИЧ-инфицированных людей со временем неизбежно разовьется СПИД. У некоторых ВИЧ-инфицированных индивидуумов бессимптомная ВИЧ-инфекция быстрее трансформируется в ВИЧ-связанные заболевания, СПИД. Скорость такой эволюции зависит от особенностей вируса и макроорганизма. К характеристикам вируса относятся тип и подтип: у людей, зараженных ВИЧ-1 или

некоторыми подтипами ВИЧ-1, прогрессирование заболевания происходит быстрее. К факторам макроорганизма относятся возраст больного (заболевание быстрее прогрессирует у детей в возрасте до 5 лет и у взрослых старше 40 лет), наличие сопутствующих инфекций и, возможно, генетические особенности.

Прогрессирующая стадия иммунодепрессии

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и ослабления иммунитета больной становится все более восприимчивым к инфекционным заболеваниям. К их числу относятся туберкулез, пневмония, рецидивирующие микотические поражения кожи и слизистых оболочек полости рта и глотки, а также опоясывающий лишай. Эти заболевания могут проявляться на любой стадии прогрессирования ВИЧ-инфекции и иммунодепрессии. У больных могут появляться конституциональные симптомы (лихорадка неясной природы и потеря массы тела), которые иногда обозначают термином «СПИД-связанный комплекс» – ССК). У некоторых больных развивается хроническая диарея с потерей массы тела – так называемая кахексия.

При выраженной иммунодепрессии могут быть выявлены некоторые специфические ВИЧ-связанные заболевания. К их числу относятся некоторые оппортунистические инфекции (например, криптококковый менингит) и некоторые опухоли (например, саркома Капоши). На этой поздней стадии больные обычно умирают менее чем через 2 года. Эту позднюю стадию иногда называют «полностью развившийся СПИД».

ПРИМЕЧАНИЕ

Туберкулез может развиваться у больного на любой стадии ВИЧ-инфекции.

1.2.7. Клинические стадии

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных заболеваний, разработанная ВОЗ

ВОЗ разработала систему определения клинических стадий (первоначально для прогноза), основанную на клинических критериях. Определения симптомов, признаков и заболеваний даются на основе клинической оценки. Клиническое состояние или оценка жизнедеятельности (в зависимости от того, какая оценка более тяжелая) определяет, на какой стадии – 1, 2, 3 или 4-й – находится пациент (см. таблицу ниже). Клиническая стадия важна как критерий для начала антиретровирусной (АРВ) терапии.

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных заболеваний, разработанная ВОЗ, у взрослых (13 лет и старше)

Стадия 1	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие симптомов • Персистирующая генерализованная лимфаденопатия <p>Оценка жизнедеятельности 1: отсутствие симптомов, нормальная деятельность</p>
Стадия 2	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение массы тела менее чем на 10% • Незначительные патологические кожно-слизистые проявления (например, образование язв в полости рта, грибковые инфекции ногтей) • Опоясывающий лишай в последние 5 лет • Повторяющиеся инфекции верхних дыхательных путей (например, бактериальный синусит) и/или <p>Оценка жизнедеятельности 2: симптоматическая, нормальная активность</p>
Стадия 3	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение массы тела более чем на 10% • Необъяснимая хроническая диарея более 1 мес • Необъяснимая длительная лихорадка более 1 мес • Кандидоз полости рта (молочница) • Волосяная лейкоплакия полости рта • ТБ легких • Тяжелые бактериальные инфекции (пневмония, пиомиозит) и/или <p>Оценка жизнедеятельности 3: прикованность к постели менее 50% дневного времени в последний месяц</p>
Стадия 4	<ul style="list-style-type: none"> • «Изнуряющий» ВИЧ-синдром, характеризованный ЦКЗ^a • Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis carinii</i> • Токсоплазмоз головного мозга • Криптоспоридиоз, сопровождаемый диареей, более 1 мес • Криптококкоз внелегочный • Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция какого-либо органа, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов • Герпетическая инфекция, кожно-слизистая более 1 мес или висцеральная любой продолжительности • Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМА) • Любая диссеминированная эндемическая грибковая инфекция (например, гистоплазмоз) • Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких • Атипический микобактериоз, диссеминированный • Нетифоидная сальмонеллезная септицемия

- Внелегочный ТБ
- Лимфома
- Саркома Капоши
- ВИЧ-обусловленная энцефалопатия, характеризованная ЦКЗ^б

и/или Оценка жизнедеятельности 4: прикованность к постели более 50% дневного времени в последний месяц.

(Примечание. Возможны как определенные, так и предположительные диагнозы).

^а «Изнуряющий» ВИЧ-синдром – снижение массы тела более чем на 10% в сочетании или с необъяснимой диареей (более 1 мес), или хронической слабостью и необъяснимой лихорадкой (более 1 мес).

^б ВИЧ-обусловленная энцефалопатия – клинические проявления нарушающей трудоспособность психической или моторной дисфункции, влияющей на жизнедеятельность, прогрессирующей в течение нескольких недель или месяцев в отсутствие сопутствующих заболеваний или состояний, кроме ВИЧ-инфекции, которая может объяснить эти проявления.

Дети

Система ВОЗ определения клинических стадий для ВИЧ-инфекции, ВИЧ-связанных заболеваний у детей

Стадия 1 • Отсутствие симптомов

• Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Стадия 2 • Необъяснимая хроническая диарея

• Тяжелый персистирующий или повторяющийся кандидоз не в неонатальном периоде

• Снижение массы тела и ослабление организма

• Персистирующая лихорадка

• Повторяющиеся тяжелые бактериальные инфекции

Стадия 3 • Обусловленные СПИДом оппортунистические инфекции

• Сильное ослабление организма

• Прогрессирующая энцефалопатия

• Злокачественные новообразования

• Повторяющиеся септицемия или менингит

1.2.8. Эпидемиологический надзор за СПИДом

СПИД – это термин, имеющий официальное определение и используемый для осуществления эпидемиологического надзора. Это значит, что

систематическая регистрация случаев СПИДа помогает проводить мониторинг пандемии ВИЧ-инфекции и планировать различные организационные и медицинские мероприятия. Термин «СПИД» малоприменителен для клинических целей и решения вопроса об особенностях лечения отдельных больных. Если у больного имеется ВИЧ-связанное заболевание, необходимо поставить правильный диагноз и проводить лечение в связи с наличием именно этого заболевания. ВОЗ рекомендовала определения случая СПИДа для целей эпидемиологического надзора взрослых и детей при невозможности определять антитела к ВИЧ.

ПРИМЕЧАНИЕ

Термин СПИД используется для эпидемиологического надзора, а не для клинических целей.

Рекомендованные ВОЗ определения случая СПИДа для целей эпидемиологического надзора при невозможности определять антитела к ВИЧ

Взрослые

Случай заболевания можно классифицировать как СПИД, если у больного имеется не менее двух основных и не менее одного дополнительного признака.

Основные признаки

- снижение массы тела более чем на 10%
- хронический диарейный синдром (более 1 мес)
- длительная лихорадка (более 1 мес)

Дополнительные признаки

- персистирующий кашель (более 1 мес)^a
- генерализованный зудящий дерматоз
- опоясывающий лишай в анамнезе
- кандидоз слизистых оболочек полости рта и глотки
- хроническая прогрессирующая или диссеминированная инфекция простого герпеса
- генерализованная лимфаденопатия

Наличия генерализованной саркомы Капоши или криптококкового менингита достаточно для постановки диагноза СПИДа.

^a У больных туберкулезом персистирующий кашель продолжительностью более 1 мес не следует считать дополнительным признаком.

Достоинство этого определения случая СПИДа – простота и небольшие затраты на постановку диагноза. Недостатком определения является низкая чувствительность и специфичность. Например, случай туберкулеза у ВИЧ-отрицательного больного может быть ошибочно зарегистрирован как СПИД из-за сходства клинических проявлений этих двух заболеваний.

Дети

Имеющиеся заболевания считают случаем СПИДа, если у больного выявлены не менее двух основных и двух дополнительных признаков (при отсутствии другой возможной причины иммунодефицита).

Основные признаки

- потеря массы тела или замедленный рост ребенка
- хронический диарейный синдром (более 1 мес)
- длительная лихорадка (более 1 мес)

Дополнительные признаки

- генерализованное увеличение лимфатических узлов
- кандидоз слизистых оболочек полости рта и глотки
- рецидивирующие инфекции – например, отит или фарингит
- персистирующий кашель
- генерализованная сыпь

Наличие у матери подтвержденной ВИЧ-инфекции считается дополнительным признаком.

Определение случая СПИДа у детей имеет низкую специфичность, особенно в бедных регионах, где недостаточность питания и ТБ широко распространены среди детей. Более того, у многих детей наблюдается такое ВИЧ-связанное заболевание, как пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, без клинических признаков СПИДа.

1.3. ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

1.3.1. Эпидемиология сочетанной инфекции ВИЧ и *M. tuberculosis*

К концу 2000 г. примерно у 11,5 млн ВИЧ-инфицированных людей во всем мире имелась также туберкулезная инфекция. Около 70% из числа больных с сочетанной инфекцией приходилось на страны Африки, расположенные к югу от Сахары, 20% этих людей проживали в Азии, 4% – в Латинской Америке и странах Карибского бассейна.

Число взрослых (15–49 лет) с сочетанной инфекцией в регионах ВОЗ к концу 2000 г.

Регион ВОЗ	Число лиц с сочетанной инфекцией ТБ+ВИЧ, тыс.	Доля от общего числа в мире, %
Африканский	7 979	70
Американский	468	4
Восточного Средиземноморья	163	1
Европейский	133	1
Юго-Восточной Азии	2 269	20
Западной части Тихого океана	427	4
Всего	11 440	100

1.3.2. ВИЧ-инфекция и риск заболевания туберкулезом

ВИЧ-инфекция, вероятно, повышает восприимчивость человека к туберкулезной инфекции. У больных, зараженных *M. tuberculosis*, ВИЧ-инфекция является причиной прогрессирования бессимптомной туберкулезной инфекции в туберкулез. Риск возрастает с усилением иммунодепрессии. ВИЧ увеличивает не только риск, но также и степень прогрессирования недавней или скрытой инфекции *M. tuberculosis* в заболевание. В таблице ниже показано влияние ВИЧ-инфекции на риск развития ТБ в течение жизни у индивидуума, инфицированного *M. tuberculosis*.

ВИЧ-статус	Риск развития ТБ в течение жизни
Отрицательный	5–10%
Положительный	50%

ПРИМЕЧАНИЕ

ВИЧ-инфекция – самый мощный фактор, увеличивающий риск заболевания ТБ.

1.3.3. Туберкулез при прогрессировании ВИЧ-инфекции

ТБ может проявиться в любой момент во время прогрессирования ВИЧ-инфекции. Риск развития ТБ резко увеличивается с ухудшением иммунного статуса.

1.3.4. Последствия сочетанной инфицированности ВИЧ и *M. tuberculosis*

Риск развития ТБ у ВИЧ-инфицированного в 10 раз выше, чем у человека без ВИЧ-инфекции. Частота ТБ существенно увеличилась в популяциях,

где широко распространены ВИЧ-инфекция и инфицированность *M. tuberculosis*; например, в некоторых странах Африки, расположенных к югу от Сахары, за последние 10 лет заболеваемость ТБ возросла в 3–5 раз. Антигена к ВИЧ обнаружены у этих больных ТБ в не более чем 75% случаев. В странах Африки, расположенных к югу от Сахары, туберкулезом может заболеть каждый третий ВИЧ-инфицированный.

1.3.5. Влияние ВИЧ-инфекции на борьбу с туберкулезом

Принципы организации борьбы с ТБ остаются неизменными даже при наличии очень большого числа больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Однако в популяции с высокой распространенностью этих двух инфекций органам здравоохранения приходится решать проблему организации помощи большому и постоянно увеличивающемуся числу больных ТБ.

Результатом этой ситуации могут быть такие последствия, как:

- гипердиагностика ТБ легких без бактериовыделения (в связи с трудностями постановки диагноза);
- гиподиагностика ТБ легких с бактериовыделением (в связи с чрезмерной нагрузкой в лабораториях);
- недостаточно тщательный контроль за проведением противотуберкулезной химиотерапии;
- низкая эффективность лечения;
- высокая болезненность в процессе лечения;
- высокая смертность в процессе лечения;
- прекращение лечения из-за развития побочных реакций;
- высокий процент рецидивов заболевания ТБ;
- увеличение частоты ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя у ВИЧ-инфицированных пациентов в общем окружении.

1.3.6. Характеристика туберкулеза при ВИЧ-инфекции

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции количество CD4⁺T-лимфоцитов уменьшается, а их функция нарушается. Эти клетки играют важную роль в борьбе организма против микобактерий ТБ. Иммунная система утрачивает способность задерживать рост и распространение *M. tuberculosis*. Чаще развиваются диссеминированные и внелегочные формы ТБ.

Туберкулез легких

Легкие являются наиболее частой локализацией ТБ процесса также и у ВИЧ-инфицированных больных. Клинические проявления заболевания коррелируют с выраженностью иммунодефицита. Ниже в таблице приведены данные о различиях клинического течения ТБ, резуль-

татов бактериоскопии мокроты и рентгенологического исследования грудной клетки.

Характеристики ТБ легких на ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции

Характеристика ТБ легких	Стадия ВИЧ-инфекции	
	ранняя	поздняя
Клиническая картина	Часто напоминает вторичный ТБ	Часто напоминает первичный ТБ
Результаты бактериоскопии мокроты	Часто положительные	Часто отрицательные
Рентгенологические изменения	Часто каверны	Часто инфильтраты при отсутствии каверн

Внелегочный туберкулез

У ВИЧ-инфицированных лиц нередко развиваются внелегочные формы ТБ. Чаще всего это плеврит, лимфаденопатия, перикардит, милиарный ТБ и менингит, диссеминированный ТБ (с микобактериемией).

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей

Как и у взрослых, проявление ТБ у ВИЧ-инфицированных детей зависит от стадии ВИЧ-инфекции. На ранних стадиях, когда иммунные реакции еще не нарушены, признаки ТБ у ВИЧ-инфицированных детей такие же, как и у детей без ВИЧ-инфекции. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и ослабления реакций иммунитета чаще развиваются диссеминированные формы ТБ. У ВИЧ-инфицированных детей нередко встречаются туберкулезный менингит, милиарный ТБ и генерализованная лимфаденопатия.

1.3.7. Влияние туберкулеза на ВИЧ-инфекцию

У ВИЧ-инфицированного пациента наличие других инфекций, включая ТБ, может способствовать ускорению репликации ВИЧ. Это может привести к более быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

ТУБЕРКУЛЕЗ

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. Second edition. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Schlossberg D, ed: *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. Fourth edition. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberculosis guide for low income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

Reider HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998 (WHO/TB/98.253).

World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2003*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.316).

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И СПИД

Fauci AS. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st century. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341: 1046–1050.

Royce RA, Sena A, Cates Jr W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336: 1072–1078.

World AIDS series. *Lancet*, 2000, 355: WA1–WA40.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Report on the global HIV/AIDS epidemic: July 2002*. Geneva, (contains country-specific estimates).

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *AIDS epidemic update: December 2002*. Geneva, 2002.

СИСТЕМА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ ДЛЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ВИЧ-СВЯЗАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

World Health Organization. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach*. Geneva, 2002.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ СПИДА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). WHO/CDC case definition for AIDS. *Weekly epidemiological record*, 1986, 61: 69–73. (WHO clinical case definitions for AIDS in children where HIV testing is not available.)

Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morbidity and mortality weekly report*, 1994; 43

(No. RR-12): 1–10. (Case definition for AIDS in children where HIV testing is available.)

WHO case definitions for AIDS surveillance in adults and adolescents. *Weekly epidemiological record* 1994, 69: 273-275.

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*, 2003, 163: 1009–1021.

Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11 (suppl B): S115–S123.

Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 2001, 15: 143–152.

World Health Organization. *A strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296;WHO/HIV_AIDS/2002.2).

World Health Organization. *Guidelines for collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319;WHO/HIV/2003.01).

2.1. ВВЕДЕНИЕ

ВОЗ заявила, что ТБ представляет угрозу для всей нашей планеты, так как во многих странах эта болезнь вышла из-под контроля. Ниже перечислены основные причины, из-за которых ТБ стал неконтролируемой болезнью:

- а) правительства многих стран не уделяют должного внимания этой болезни;
- б) недостаточно эффективные программы борьбы с ТБ привели к увеличению бремени этой болезни (больные, получающие неадекватное лечение, живут дольше, но остаются источниками инфекции для других людей), а также к появлению устойчивых к противотуберкулезным препаратам штаммов возбудителя ТБ;
- в) интенсивный рост численности населения в мире привел к увеличению числа больных ТБ;
- г) распространение эпидемии ВИЧ-инфекции привело к резкому росту числа случаев ТБ в странах, где эти две инфекции встречаются часто.

ВОЗ расширила рамки концепции борьбы с ТБ с целью отражения опыта, полученного с момента разработки первоначальной концепции в 1994 г. Расширенная концепция применима во всех случаях, включая значительную распространенность ВИЧ-инфекции. Для успеха всех мероприятий по борьбе с ТБ очень важно, чтобы медицинские работники проводили лечение в рамках национальной программы по борьбе с ТБ (НПТ). Первоочередной задачей остается полное претворение в жизнь стратегии DOTS, что означает обеспечение точной диагностики и эффективного лечения всех больных ТБ.

Кроме того, программы по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией должны сотрудничать, чтобы противостоять влиянию ВИЧ-инфекции на ТБ. А это зависит от претворения в жизнь стратегии DOTS и других мероприятий. В дополнение к эффективному выявлению и лечению ТБ эти мероприятия включают: меры по уменьшению передачи ВИЧ-инфекции (например, обеспечение презервативами, лечение инфекций, передаваемых половым путем); высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ); профилактическое лечение ТБ и профилактика антибиотиками бактериальных инфекций, связанных с ВИЧ.

2.2. КОМПОНЕНТЫ РАСШИРЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Расширенная концепция включает следующие компоненты:

1. Цели борьбы с ТБ.
2. Задачи борьбы с ТБ.
3. Комплекс мероприятий по борьбе с ТБ.
4. Ключевые элементы осуществления стратегии DOTS.
5. Показатели для определения прогресса НПТ в борьбе с ТБ.

2.2.1. Цели борьбы с туберкулезом

Цели борьбы с ТБ – уменьшить заболеваемость, смертность и распространение туберкулезной инфекции, предупредить развитие туберкулеза с лекарственной устойчивостью, чтобы ТБ не представлял угрозы для здравоохранения. Целью является также уменьшение человеческих страданий и социального и экономического бремени ТБ для семьи и общества. Для этого необходимо обеспечить диагностику, лечение и излечение каждого пациента.

2.2.2. Задачи борьбы с туберкулезом (излечение и выявление больных)

- a) Добиться излечения 85% впервые выявленных больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мазков мокроты. Национальные программы, которым удастся добиться излечения 85% таких больных, оказывают следующее воздействие на эпидемиологический процесс:
 - i) быстро снижается распространенность ТБ, смертность от него, а также интенсивность распространения возбудителя инфекции;
 - ii) постепенно снижается заболеваемость ТБ;
 - iii) реже встречается лекарственная устойчивость возбудителя, что облегчает в дальнейшем лечение больных.Первоочередная задача – добиться высоких показателей излечения. ТБ-программы с высокими показателями быстро сокращают передачу инфекции. Вероятно, они привлекают большинство больных ТБ в общинах.
- b) Добиться выявления 70% имеющихся заразных больных ТБ легких. Очень важно интенсифицировать усилия по выявлению больных только после того, как национальная программа по борьбе с ТБ добилась высоких показателей излечения больных ТБ. Если же нацио-

нальная программа добивается выздоровления незначительного числа пролеченных больных, то она только усугубляет проблему ТБ:

- i) отмечаются большие неудачи лечения у больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мазков мокроты;
- ii) увеличивается распространенность лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя.

В результате курательная эпидемия трансформируется в инкурабельную.

Эффективно работающая НПТ добивается высокого показателя излечения больных и низкого уровня лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Высокие показатели излечения больных и увеличение эффективности выявления пациентов ТБ легких с бактериовыделением реально способствуют снижению распространенности ТБ.

2.2.3. Комплекс мероприятий по борьбе с туберкулезом (стратегия DOTS)

НПТ встречаются с новыми трудностями. Чтобы решить задачи, направленные на борьбу с ТБ, НПТ следует значительно укрепить.

- Для осуществления и расширения стратегии DOTS службы общественного здравоохранения должны быть расширены.
- Подход, направленный на пациентов, а также вовлечение общественности в борьбу с ТБ могут улучшить доступность и использование служб здравоохранения.
- Для обеспечения доступных и квалифицированных диагностики и лечения необходимо сотрудничество общественного, частного и благотворительного секторов.
- Увеличивающееся влияние ВИЧ-инфекции на заболеваемость ТБ требует новых подходов и сотрудничества.
- Высокая распространенность лекарственно-устойчивых штаммов ТБ требует двух взаимодополняющих подходов: НПТ необходимо излечивать существующих больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), а также предотвращать новые случаи (с помощью стратегии DOTS).

Расширенная концепция DOTS усиливает пять основных компонентов стратегии DOTS:

- a. **Подкрепленные политические обязательства** по увеличению человеческих и финансовых ресурсов, с тем чтобы интегрировать деятельность по борьбе с ТБ в национальную систему здравоохранения.

- б. **Доступность качественной (подтвержденной) бактериоскопии мокроты** у всех больных с подозрением на ТБ (особенно с длительным кашлем). Особое внимание при выявлении случаев ТБ должно уделяться ВИЧ-инфицированным и другим группам высокого риска, особенно в лечебных учреждениях.
- в. **Стандартизованный курс краткосрочной химиотерапии (ККХ) у всех больных ТБ с соответствующим ведением случаев ТБ, включая прием лекарств под непосредственным наблюдением.** Соответствующее ведение случаев ТБ подразумевает технически оснащенные и социально ориентированные медицинские службы.
- г. **Регулярное, бесперебойное обеспечение качественными лекарственными препаратами** с надежными поставками и системами распределения.
- д. **Система учета и отчетности для контроля и оценки эффективности** осуществления программы борьбы с ТБ для каждого пациента, а также оценку деятельности программы в целом.

2.2.4. Ключевые элементы осуществления стратегии DOTS

- Создание **национальной программы борьбы с туберкулезом (НПТ) с центральным органом.**
- Подготовка **плана развития программы.**
- Подготовка **руководства для НПТ** и доступность его на районном уровне.
- Создание **системы учета и отчетности** с использованием стандартных форм, позволяющих разделить зарегистрированных случаев на категории и проведение когортного анализа результатов лечения.
- Создание и внедрение **учебной программы**, охватывающей все аспекты борьбы с ТБ.
- Создание **сети лабораторий, осуществляющих микроскопию мокроты**, близко связанную с первичной медико-санитарной помощью (ПМСП) и подвергающуюся регулярному контролю качества.
- Создание **лечебных учреждений** в рамках системы ПМСП, где первоочередное внимание будет уделяться краткосрочной химиотерапии **под непосредственным наблюдением** и обучению пациентов. Лечебные учреждения должны обеспечить полный охват территорий и пациентов.
- **Регулярное обеспечение лекарственными препаратами и диагностическими материалами** на основе данных об имеющейся заболеваемости.
- Создание **плана курирования** основных мероприятий программы на местном и районном уровнях.
- **Социальная мобилизация посредством информации, обучения и связей с общественностью** с целью мобилизации и поддержки борьбы с ТБ.

- **Вовлечение всех организаций и лиц, оказывающих медицинскую помощь:** частных и благотворительных, неправительственных организаций (НПО), религиозных организаций и работодателей.
- **Проведение экономического анализа и финансового планирования,** указанием источников финансирования НПТ.
- Проведение **прикладных исследований** как интегрированного компонента осуществления стратегии DOTS и улучшения функционирования НПТ.

2.2.5. Показатели прогресса НПТ в борьбе с туберкулезом

- Наличие на местах методических рекомендаций, подготовленных НПТ (в которых отражена национальная политика борьбы с ТБ) в соответствии со стратегией DOTS.
- Число административных территорий, где внедрена стратегия DOTS.
- Показатель эффективности излечения вновь выявленных больных с положительным результатом бактериоскопии мазков мокроты.
- Показатель эффективности выявления случаев ТБ.

В документе ВОЗ «Расширенная концепция стратегии DOTS в целях эффективной борьбы с туберкулезом» (WHO/CDS/TB/2002.297) приведен полный перечень показателей.

2.3. ЛЕЧЕНИЕ ПОД НЕПОСРЕДСТВЕННЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Что такое лечение под непосредственным наблюдением?

Чтобы добиться излечения больного, необходимо быть уверенным в том, что больной в действительности получает терапию. Аккуратность лечения больного при ККХ означает, что больной принимает каждую дозу в соответствии с назначенной ему схемой лечения. Больному трудно не допустить перерывов в лечении в течение 6–8 мес. В равной мере трудно предугадать, кто из больных окажется настолько дисциплинированным, что сможет самостоятельно принимать лекарства. Поэтому единственный способ добиться уверенности в аккуратности лечения больных – проводить лечение под непосредственным наблюдением. Это означает, что медицинский работник или иное уполномоченное лицо каждый раз наблюдает за тем, как больной принимает таблетки. Сотрудники НПТ инструктируют таких лиц и контролируют качество их работы.

Организируйте лечение под непосредственным наблюдением как можно ближе к дому больного

Больной ТБ едва ли будет аккуратно принимать лекарства, если ему придется за ними далеко ездить. Одна из целей НПТ – организовать оказание противотуберкулезной помощи таким образом, чтобы больной получал лечение в максимальной близости к месту жительства. Программа борьбы с ТБ обеспечивает «доставку лечения» к больному, где бы он ни жил. Многие больные ТБ живут неподалеку от медицинских учреждений (например, от медицинского центра или районной больницы). Для этих больных ответственными за лечение будут сотрудники данных учреждений. Некоторые больные ТБ живут далеко от таких учреждений – для них ответственными станут специально подготовленные местные жители или патронажные медицинские работники. Можно также обучить членов семьи больного оказывать помощь при лечении ТБ. На некоторых территориях существуют общественные структуры для оказания помощи больным с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Люди, осуществляющие уход на дому за больными с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, после соответствующей подготовки смогут осуществлять контроль за приемом препаратов у больных ТБ.

Интеграция лечения больных туберкулезом в систему медицинских учреждений общего профиля

В прошлом некоторые программы борьбы с ТБ полагались только на систему специальных противотуберкулезных больниц и амбулаторий, отделенную от медицинских учреждений общего профиля. При таком подходе нередко возникают серьезные проблемы, связанные с тем, что многие больные ТБ живут далеко от этих специализированных противотуберкулезных учреждений. Одна из причин, по которой ТБ в ряде стран вышел из-под контроля, – это то, что многие больные ТБ не имели доступа к специализированным службам, осуществляющим диагностику и лечение ТБ. Успешно работающая НПТ «доставляет» службы диагностики и лечения непосредственно к больному ТБ. Вот почему оказание противотуберкулезной помощи интегрировано в существующую систему медицинских учреждений общего профиля.

2.4. ТБ/ВИЧ

ТБ и ВИЧ-инфекция близко связаны. ТБ – ведущая причина связанной с ВИЧ заболеваемости и смертности. ВИЧ-инфекция – наиболее важный фактор, усиливающий эпидемию ТБ в группах населения с высокой распространенностью ВИЧ. Концепция ВОЗ глобальной стратегии борьбы с ТБ/ВИЧ направлена на координированную борьбу с эпидемиями ТБ и ВИЧ-инфекции. Основным в поддержке служб здравоохранения является сотрудничество между программами по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией. Организациям и лицам, предоставляющим меди-

цинскую помощь необходима поддержка для обеспечения полного диапазона услуг по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции и ТБ. Чтобы противостоять влиянию ВИЧ-инфекции на ТБ, необходимы и другие вмешательства, помимо мероприятий по эффективному выявлению и лечению ТБ. Они включают:

- меры по уменьшению передачи ВИЧ-инфекции (например, обеспечение презервативами, лечение болезней, передаваемых половым путем, добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ, безопасное внутривенное использование лекарственных средств, сокращение числа половых партнеров, предотвращение передачи ВИЧ от матери к ребенку, тестирование на ВИЧ крови для переливания и использование универсальных мер предосторожности в отношении ВИЧ работниками здравоохранения);
- антиретровирусную терапию (АРТ) (с целью поддержать иммунитет у лиц, инфицированных ВИЧ);
- помощь ВИЧ-инфицированным (например, лечение ВИЧ-связанных заболеваний, профилактика ассоциированных с ВИЧ инфекций, профилактика туберкулеза, паллиативная помощь, поддержка в плане питания).

2.5. DOTS-плюс

Высокие уровни множественной лекарственной устойчивости к микобактериям ТБ (МЛУ-ТБ) в некоторых территориях ставят под угрозу меры борьбы с ТБ. МЛУ-ТБ – это, по меньшей мере, устойчивость к изониазиду и рифампицину. DOTS-плюс является всеобъемлющей инициативой, основанной на пяти компонентах стратегии DOTS. В то же время DOTS-плюс учитывает и специфические моменты, такие, как использование вспомогательных противотуберкулезных препаратов. Цель DOTS-плюс – предотвратить дальнейшее развитие и распространение МЛУ-ТБ. Стратегия DOTS-плюс не направлена на универсальное применение, и нет необходимости ее проводить на всех территориях. Цель осуществления стратегии DOTS-плюс в отдельных районах со значительным уровнем МЛУ-ТБ – победить возникающую эпидемию. Основным же принципом борьбы с МЛУ-ТБ является профилактика путем осуществления стратегии DOTS, в качестве первого шага. Эффективная программа борьбы с ТБ, основанная на стратегии DOTS, является необходимым условием осуществления стратегии DOTS-плюс.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberculosis guide for low income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

Maher D, van Gorkom JLC, Gondrie P, Raviglione MC. Community contribution to tuberculosis care in countries with high tuberculosis prevalence: past, present and future. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 1999, 3: 762–768.

World Health Organization. *Guidelines for the management of drug-resistant Tuberculosis*. Geneva, 1997 (WHO/TB/96.210 - Rev.1).

World Health Organization. *What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, 1999 (WHO/CDS/CPC/TB/99.270).

World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No.2. Prevalence and trends*. Geneva, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.278).

World Health Organization. *The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*. Geneva, 2000.

World Health Organization. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant TB*. Geneva, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.279).

World Health Organisation. *An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control*. Geneva, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).

World Health Organization. *A strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296).

World Health Organisation. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. Third edition. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

World Health Organization. *Community contribution to TB care: practice and policy*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.312).

World Health Organization. *Guidelines for collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319, WHO/HIV/2003.01).

3.1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Первостепенное значение в борьбе с туберкулезом имеет выявление и лечение заразных больных, т. е. больных, в мокроте которых микобактерии ТБ обнаруживаются методом прямой бактериоскопии (так называемые больные с положительным результатом бактериоскопии мокроты). Поэтому все больные (вне зависимости от их ВИЧ-статуса) с клиническими признаками, подозрительными на туберкулез, должны направлять свою мокроту для микроскопического исследования. Большинство лиц с подозрением на ТБ (при симптомах или признаках, напоминающих ТБ) являются амбулаторными пациентами, поэтому диагностика легочного ТБ обычно проводится в амбулаторных условиях. Лишь в немногих случаях подозрение на ТБ легких возникает у тяжелобольных пациентов и/или у лежачих больных, когда соответствующее обследование необходимо проводить в условиях стационара.

Клинический скрининг при оценке симптомов, подозрительных на ТБ легких, позволяет выявить случаи этого заболевания среди обратившихся в медицинские учреждения. Метод бактериоскопического исследования мазков мокроты является экономически наиболее оправданным методом выявления легочного ТБ при подозрении на это заболевание в странах со значительной распространенностью туберкулезной инфекции. Если исследование мазка мокроты на микобактерии ТБ дало положительные результаты, то такой пациент трактуется как больной ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты. Районный специалист по туберкулезу (РСТБ) должен зарегистрировать данного больного и начать лечение. Больные ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты в большинстве случаев не нуждаются в проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки.

Нередко состояние больных с отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты не улучшается после назначения антибиотиков широкого спектра действия. Если при повторном обследовании такого пациента сохраняется подозрение на туберкулез, то следует провести рентгенологическое обследование органов грудной клетки. Характерные для туберкулеза изменения, выявленные на рентгенограммах, служат основанием для регистрации такого больного и назначения противотуберкулезного лечения. Если же сомнения в диагнозе ТБ остаются и после рентгенографии (например, обнаружение неспецифического инфильтрата в легких), то больному проводят повторный курс лечения дру-

гими антибиотиками. Отсутствие клинического улучшения или возобновление кашля, прекратившегося на короткое время, служит основанием для повторного исследования мазков мокроты методом бактериоскопии. Сохранившиеся сомнения в диагнозе требуют повторного обследования больного с использованием как бактериоскопии мокроты, так и рентгенографии. Если же точный диагноз установить не удастся, то следует прибегнуть к посеву мокроты при наличии соответствующей возможности.

Кожные тесты с туберкулином не имеют существенного значения при диагностике туберкулеза у взрослых в популяциях со значительной распространенностью ТБ-инфекции. Положительные результаты этих тестов сами по себе не позволяют дифференцировать инфицированность микобактериями ТБ и заболевание ТБ. Ложноположительные результаты туберкулинового теста могут быть следствием предшествующего контакта пациента с микобактериями из окружающей среды. И наоборот, результаты кожных тестов на туберкулин могут быть отрицательными даже у больного туберкулезом. Ложноотрицательные результаты теста с туберкулином могут наблюдаться у ВИЧ-инфицированных больных, при тяжелой недостаточности питания и при милиарном ТБ.

3.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Симптомы

Наибольшее значение для диагностики легочного ТБ имеют следующие симптомы:

- кашель продолжительностью более 2–3 нед,
- выделение мокроты,
- снижение массы тела.

Более чем у 90% больных ТБ с положительным результатом бактериоскопии мокроты кашель появляется уже вскоре после начала заболевания. Однако этот симптом не является специфичным для ТБ легких. Кашель характерен для курильщиков, а также для больных с острыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Большинство острых респираторных инфекций разрешаются в течение 3 нед. Поэтому при сохранении кашля более 2–3 нед следует заподозрить туберкулез легких и направить мокроту больного на бактериоскопическое исследование.

У больных ТБ легких могут быть также и другие симптомы. Выделяют так называемую респираторную симптоматику, а также симптомы общего характера (общие или системные).

Респираторные симптомы: боль в груди, кровохарканье, одышка

Общие, или конституциональные, симптомы: лихорадка, ночная потливость, утомляемость, потеря аппетита, вторичная аменорея.

Потеря массы тела и лихорадка более характерны для ВИЧ-инфицированных больных ТБ легких, а не для ВИЧ-отрицательных. В противоположность этому кашель и кровохарканье у ВИЧ-положительных больных отмечаются реже, чем у ВИЧ-отрицательных. Причиной этого, вероятнее всего, является более редкое формирование каверн, более слабая выраженность воспалительной реакции и раздражения слизистой оболочки бронхов у ВИЧ-положительных больных.

Физикальные изменения

Физикальные симптомы у больных ТБ легких являются неспецифическими. Они не позволяют дифференцировать ТБ легких и другие заболевания органов дыхания. К общим проявлениям заболевания относятся такие симптомы, как лихорадка, тахикардия (высокая частота пульса) и утолщение концевых фаланг пальцев. Изменения со стороны органов грудной клетки (выслушиваются с помощью стетоскопа) могут выражаться хрипами, шумами, бронхиальным и амфорическим дыханием. Весьма часто никаких аномалий со стороны органов грудной клетки не выявляется.

ПРИМЕЧАНИЕ

Все больные при подозрении на ТБ легких должны сдавать мокроту для бактериоскопического исследования, позволяющего выявить заболевание ТБ.

3.3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ БАКТЕРИОСКОПИЯ МАЗКОВ МОКРОТЫ

Сбор мокроты

Подозрение на ТБ легких служит основанием для проведения троекратного исследования мокроты методом бактериоскопии. Вероятность обнаружения микобактерий ТБ при исследовании трех образцов мокроты выше, чем при исследовании только двух или одного. Секреция в дыхательных путях происходит в течение всей ночи. Поэтому вероятность обнаружения возбудителя ТБ в мокроте, собранной рано утром, выше, чем в мокроте, собранной в течение дня. У амбулаторных больных могут возникать определенные трудности при сборе трех утренних порций мокроты. Поэтому практическое осуществление сбора мокроты рекомендуется проводить следующим образом:

1-й день	образец 1	Больной собирает мокроту «на месте» под наблюдением сотрудника медицинского учреждения. Больному дают с собой один флакон для сбора мокроты дома на следующее утро.
-----------------	------------------	---

- 2-й день образец 2** Больной приносит мокроту, собранную рано утром.
- образец 3** Больной собирает мокроту «на месте» под наблюдением сотрудника медицинского учреждения.

Если пациент не может откашлять мокроту, то медицинская сестра или физиотерапевт могут помочь ему откашляться и выделить некоторое количество мокроты. Больные, находящиеся в стационаре, могут собирать мокроту по такому же методу, как и амбулаторные больные.

Терминология

Микобактерии представляют собой «кислото- и спиртоустойчивые бактерии», которые сокращенно обозначают как «кислотоустойчивые микобактерии» (КУМ). Оболочка микобактерий, содержащая воск, задерживает анилиновый краситель (например, карболовый фуксин) даже после обесцвечивания кислотой и спиртом.

Окраска по Цилю – Нильсену

Это простой метод окрашивания позволяет обнаруживать КУМ. Окраску проводят следующим образом.

- **Фиксирование мазка на предметном стекле.**
- **Нанесение на фиксированный мазок карболового фуксина на 3 мин.**
- **Нагревание, прополаскивание в проточной воде и обесцвечивание смесью кислоты со спиртом в течение 3–5 с.**
- **Контрастирующее окрашивание метиленовым голубым в течение 30 с.**
- **Повторное прополаскивание в проточной воде.**
- **Исследование под микроскопом:** используется объектив с масляной иммерсией (ув. 100) и окуляр (ув. 10).

Микобактерии туберкулеза видны как четкообразные палочки красного цвета длиной 2–4 мкм и шириной 0,2–0,5 мкм.

Окраска флюорохромом

Использование данной окраски для обнаружения микобактерий ТБ требует наличия специального флюоресцентного микроскопа. Флюорохромными красками являются феноловый аурамин или аурамин с родамином. После обесцвечивания смесью кислоты со спиртом и дополнительного окрашивания метиленовым голубым КУМ флюоресцируют ярко-желтым цветом на темном фоне. Преимуществом этого метода является возможность быстрого просмотра препарата под небольшим увеличением. Образцы мокроты, которые при окраске флюорохромом дали положительные результаты, необходимо исследовать повторно при окрашивании по Цилю – Нильсену.

Оформление результатов бактериоскопии

Количество КУМ, обнаруженное в мазках мокроты отражает тяжесть заболевания и инфекционную опасность пациента. Поэтому столь важно определять количество КУМ в каждом мазке. Таблица, приведенная ниже, отражает стандартный способ регистрации результатов бактериоскопии при увеличении в 1000 раз.

Количество микобактерий	Регистрация результатов
Отсутствие КУМ в 100 иммерсионных полях зрения	0
1–9 КУМ в 100 иммерсионных полях зрения	Единичные КУМ
10–99 КУМ в 100 иммерсионных полях зрения	+ (1+)
1–10 КУМ в одном иммерсионном поле зрения	++ (2+)
Более 10 КУМ в одном иммерсионном поле зрения	+++ (3+)

Работник лаборатории должен исследовать все три образца мокроты от каждого из пациентов с подозрением на ТБ легких. Результаты исследований каждого из образцов мокроты лабораторный работник должен зарегистрировать в лабораторном журнале и в бланке направления на исследование. Результаты в указанном выше виде поступают к клиницисту, который может на этом основании квалифицировать больного. Отнесение пациента в группу с положительным результатом бактериоскопии мокроты или в группу с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты требует исследования более чем одного мазка. Руководство по классификации больных с легочной симптоматикой приведено ниже.

Больные с положительным результатом бактериоскопии мокроты	Неопределенные	Больные с отрицательными результатами бактериоскопии мокроты
Положительные результаты исследования не менее 2 мазков при обнаружении в каждом от 1 до 9 КУМ или более в 100 полях зрения	Вероятно следующее, например: <ul style="list-style-type: none"> • исследован всего один мазок (независимо от результата) • положительный ответ лишь в 1 из 3 мазков В каждом из этих случаев необходимы дальнейшие исследования мазков мокроты или рентгенологическое исследование легких перед тем, как квалифицировать пациента	Не менее двух мазков дали отрицательные результаты (0)

Чувствительность метода бактериоскопии мокроты

Микобактерии ТБ можно обнаружить в мазках мокроты методом простой бактериоскопии только в тех случаях, когда в 1 мл мокроты содержится не менее 10 000 микроорганизмов.

Микроскопия мокроты при ВИЧ-инфекции

Частота положительных ответов при исследовании мазков мокроты у больных ТБ, инфицированных ВИЧ, зависит от степени подавления иммунитета у них. Соответствующие данные приведены ниже.

Степень иммунодефицита	Вероятность положительных результатов при бактериоскопии мазков мокроты
Слабая	Такая же, как и у ВИЧ-отрицательных больных
Тяжелая	Сниженная (ослабление воспалительного процесса в легких)

Ложноположительные результаты бактериоскопии мазков мокроты

Ложноположительный результат означает, что положительный ответ был дан в случае, когда у больного в действительности **отсутствует** ТБ легких, сопровождающийся выделением микобактерий в мокроте. Такие ответы могут быть получены в следующих случаях: красная краска задерживается в царапинах на предметном стекле; случайный перенос КУМ с положительного мазка на отрицательный; загрязнение предметного стекла или мазка мокроты микобактериями из окружающей среды; наличие в препарате различных кислотоустойчивых частиц (например, частиц пищи, преципитатов или других микроорганизмов).

Ложноотрицательные результаты бактериоскопии мазков мокроты

Ложноотрицательными называют результаты исследования мокроты, когда КУМ не удалось обнаружить, хотя в действительности **пациент болен** ТБ легких и является бактериовыделителем. Такие ошибки могут быть следствием неправильного сбора и обработки мокроты, ошибками при интерпретации результатов исследования или техническими неполадками.

ПРИМЕЧАНИЕ

Если вопреки ожиданиям при бактериоскопии мазков мокроты получены отрицательные результаты (например, у больного с обнаруженными при рентгенографии кавернами в верхней доле легкого), подумайте о возможных причинах ложноотрицательных результатов и повторите бактериоскопическое исследование мокроты.

Причины ложноотрицательных результатов бактериоскопии мазков мокроты

Характер проблемы	Пример
Сбор мокроты	Больной неправильно собрал мокроту Использован непригодный (грязный) контейнер Слишком длительное хранение мокроты перед бактериоскопией
Обработка мокроты	Неправильный отбор образца мокроты для бактериоскопии Неправильная обработка и окраска мазка
Интерпретация результатов	Недостаточное время, выделяемое для просмотра мазка Недостаточно внимательный просмотр мазка (плохая мотивация)
Организационные ошибки	Ошибочная идентификация пациента Неправильная маркировка препарата Ошибки в документации

3.4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

ПРИМЕЧАНИЕ

Отрицательные результаты трех бактериоскопических исследований мокроты у больного с подозрением на ТБ легких могут указывать на отсутствие этого заболевания. Обследуйте больного для установления правильного диагноза.

Ниже в таблице приведены возможные альтернативные диагнозы, с которыми следует дифференцировать ТБ легких.

Диагноз	Ориентиры для правильного диагноза
Бронхоэктаз	Отхаркивание большого количества гнойной мокроты
Бронхогенный рак (рак легкого)	Наличие факторов риска (курение, пожилой возраст, предшествующая работа в шахте)
Другие инфекции: бактериальная пневмония абсцесс легкого	Обычно короткий анамнез, лихорадка, хороший эффект от антибиотиков Кашель с обильной гнойной мокротой
пневмоцистная пневмония	Абсцесс с уровнем жидкости на рентгенограмме легких Часто сухой непродуктивный кашель, выраженная одышка
Застойная сердечная недостаточность/ Недостаточность левого желудочка	Симптомы сердечной недостаточности (одышка, ортопноэ, приступы ночного удушья, кровохарканье, отеки, дискомфорт в области эпигастральной области из-за изменений в печени) Признаки сердечной недостаточности

Диагноз	Ориентиры для правильного диагноза
Астма	Интермиттирующая симптоматика, рассеянные хрипы на выдохе, возникновение симптоматики в ночное время
Хроническая обструктивная болезнь легких	Фактор риска (курение), хроническая симптоматика, значительная одышка, генерализованные хрипы, признаки недостаточности правого желудочка (отеки в области голеностопного сустава)

ПРИМЕЧАНИЕ

Если у больного с затруднением дыхания и длительным кровохарканьем результаты бактериоскопии мазков мокроты были отрицательными, то необходима тщательная аускультация больного для выявления звучного и громкого шума в середине диастолы, характерного для стеноза митрального клапана с отеком легких.

3.5. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ДИАГНОСТИКЕ

Показания для рентгенологического исследования грудной клетки

Положительные результаты бактериоскопии мазков мокроты

Первоочередным скрининговым тестом при подозрении на ТБ легких является бактериоскопия мазков мокроты. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки является необязательным у большинства больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты. Это исследование становится необходимым в отдельных случаях и при следующих показаниях:

- подозрение на развитие осложнений при возникновении у больного одышки, требующей дополнительного лечения (например, пневмоторакс, плеврит, выпот в полости перикарда). При перикардите и плеврите положительные результаты бактериоскопии мазков мокроты отмечаются редко;
- частое или обильное кровохарканье (для исключения бронхоэктазов или аспергилломы);
- положительные результаты бактериоскопии только одного из трех образцов мокроты. (В этих случаях наличие аномалий на рентгенограммах органов грудной клетки является необходимым дополнительным критерием при диагностике больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты.)

Отрицательные результаты бактериоскопии мазков мокроты

Повторное обследование пациента, если он продолжает кашлять после курса лечения антибиотиками широкого спектра действия, если два (и предпочтительно все три) исследования мазков мокроты дали отрицательный ответ. Если при всех этих условиях сохраняется подозрение на ТБ легких, то необходимо рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

3.6. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

ПРИМЕЧАНИЕ

Не существует абсолютно типичных для ТБ легких изменений, выявляемых при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки. В особенности это относится к ВИЧ-инфицированным больным ТБ.

Таблица, приведенная ниже, содержит перечень так называемых типичных для ТБ легких и атипичных изменений, выявляемых при рентгенографии органов грудной клетки. Типичные, или «классические», изменения более характерны для ВИЧ-отрицательных больных, а атипичные – для ВИЧ-положительных.

ТИПИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ	АТИПИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
Инфильтраты в верхних долях легких	Интерстициальные инфильтраты (особенно в нижних долях)
Двухсторонние инфильтраты	Внутригрудная лимфаденопатия
Образование каверн	Отсутствие каверн
Развитие легочного фиброза и сморщивание	Отсутствие патологических изменений

ПРИМЕЧАНИЕ

Изменения, выявляемые на рентгенограммах грудной клетки у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, отражают степень угнетения иммунитета. При незначительном подавлении иммунитета изменения на рентгенограммах чаще всего бывают типичными для ТБ (инфильтраты с кавернами в верхних долях легких). При тяжелом угнетении иммунитета проявления ТБ обычно бывают атипичными.

3.7. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ НА РЕНТГЕНОГРАММАХ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Изменения, выявляемые на рентгенограммах грудной клетки у больных ТБ легких, могут быть неспецифическими. В свою очередь нетуберкулезные поражения легких на рентгенограммах грудной клетки могут проявляться как типичными для ТБ, так и атипичными изменениями.

ПРИМЕЧАНИЕ

Подавляющее большинство больных с кавернозными формами туберкулеза легких (более 90%) имеют положительные результаты бактериоскопии мокроты. Поэтому у больного с деструктивными изменениями на рентгенограммах грудной клетки и стойко отрицательными результатами бактериоскопии мазков мокроты следует думать не о ТБ, а о другом заболевании.

Ниже в таблице приведен дифференциально-диагностический ряд заболеваний, рентгенологические проявления которых сходны с проявлениями ТБ легких.

Данные рентгенограмм	Дифференциальный диагноз
Каверны	Инфекции: некоторые бактериальные пневмонии нокардиоз мелиоидоз парагонимоз (легочная форма) абсцесс легкого некоторые грибковые инфекции Неинфекционные заболевания: bronхиальный рак заболевания соединительной ткани профессиональные заболевания легких
Односторонние инфильтраты	пневмония bronхиальный рак
Двусторонние инфильтраты	пневмония заболевания соединительной ткани профессиональные заболевания легких саркоидоз
Медиастинальная лимфаденопатия	лимфома bronхиальный рак саркоидоз

Лабораторные посевы на микобактерии туберкулеза

Высевание микобактерий туберкулеза из клинического материала (например, из мокроты, аспирата лимфатических узлов, из цереброспинальной жидкости) является золотым стандартом при доказательстве диагноза туберкулеза. Микобактерии ТБ, выросшие на питательной среде, можно тестировать *in vitro* на чувствительность к противотуберкулезным препаратам. Традиционной питательной средой является среда Левенштейна – Йенсена. Можно использовать также жидкие питательные среды и автоматические системы (например, Бактек), доступные более оборудованным лабораториям.

Ограничения диагностических возможностей посева на микобактерии

Микобактерии туберкулеза являются медленнорастущими организмами. Часто требуется от 6 до 8 нед для получения положительных результатов посева. Поэтому метод посева не помогает быстрой диагностике отдельных случаев заболевания, хотя в ретроспективном плане значение этого метода велико. Метод остается необходимым условием совершенствования ультраструктуры лаборатории и навыков лабораторной работы в поддержании свойств культуры микобактерий. Большинство развивающихся стран имеют одну или две микобактериальных референс-лаборатории, способных проводить исследование культур и их лекарственной чувствительности. Однако большинство больниц не обладают возможностью проводить посевы на микобактерии ТБ.

3.9. СЕПСИС И СОПУТСТВУЮЩИЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Сепсис может развиваться при туберкулезе как сопутствующая инфекция. Неадекватный клинический результат лечения сепсиса, например развитие картины пневмонии, может отражать наличие сопутствующего ТБ, развившегося на фоне ВИЧ-инфекции.

3.10. РАЗГРАНИЧЕНИЕ ДРУГИХ СВЯЗАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ЛЕГочНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Это весьма обычная, но часто очень трудная диагностическая проблема. Целый ряд заболеваний у ВИЧ-положительных лиц могут проявляться сходной картиной и сопровождаться кашлем, лихорадкой, иногда изменениями со стороны органов грудной клетки и затемнениями на рентгено-

граммах. Дифференциальный диагноз с пневмонией является наиболее частым и трудным. Кроме того, пневмония может развиваться в сочетании с туберкулезом. В каждом подобном случае необходим тщательный клинический анализ. Исследование мокроты на КУМ является обязательным, если кашель сохраняется в течение 3 нед и дольше.

Острая бактериальная пневмония

Это заболевание широко распространено среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Более короткий анамнез является одним из диагностических признаков, позволяющих дифференцировать пневмонию и ТБ легких. Наиболее частым возбудителем становится *Streptococcus pneumoniae*. Острая бактериальная пневмония хорошо поддается лечению вне зависимости от ВИЧ-статуса при назначении пенициллина, котримоксазола или ампициллина.

ПРИМЕЧАНИЕ

Если больной с предполагаемой острой пневмонией не поддается лечению стандартными антибиотиками, то следует думать об иных патогенах, прежде всего о микобактериях туберкулеза.

Саркома Капоши (СК)

Клиническое распознавание СК не составляет затруднений при типичных для этого заболевания изменениях на коже и на слизистых оболочках. Более труден диагноз легочной или плевральной локализации СК. Больной обычно жалуется на кашель, лихорадку, кровохарканье и одышку. Типичные для СК изменения обнаруживают в разных органах. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявляет диффузные нодулярные и инфильтративные затемнения (распространяющиеся из прикорневой области) или плевральный выпот. Плевральный экссудат обычно приобретает кровянистую окраску. Цитологическое исследование может облегчить диагностику. Исключить сопутствующий ТБ легких бывает весьма трудно.

Пневмоцистная пневмония (ПЦП)

Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* (ПЦП), у взрослых больных СПИДом в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, отмечается сравнительно реже, чем в развитых странах. Больные обычно обращаются по поводу сухого кашля и прогрессирующей одышки. Клинические и рентгенологические признаки, помогающие дифференцировать ПЦП и туберкулез легких, описаны в приведенной ниже таблице.

	Типичные для ПЦП	Типичные для ТБ
Симптомы	Сухой кашель Слизистая мокрота (если она есть) Одышка	Кашель с мокротой Гнойная мокрота Боли в груди плеврального генеза Кровохарканье
Признаки	Могут быть в пределах нормы Легкие хрипы на вдохе	Признаки уплотнения Признаки плеврального выпота
Изменения на рентге- нограмме	Диффузные двусторонние интерстициальные затемнения Возможна нормальная картина	Долевые уплотнения каверны Плевральный выпот Внутригрудная лимфаденопатия

Точный диагноз ПЦП основан на обнаружении цист в индуцированной мокроте, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или в материале биопсии. Часто эти исследования невозможно провести в районной больнице, поэтому диагноз нередко приходится ставить на основании клинических и рентгенологических данных исключения диагноза туберкулеза. Выраженное улучшение под влиянием терапии высокими дозами котримоксазола, а при тяжелой одышке – в сочетании с кортикостероидами позволяет уточнить диагноз.

Другие поражения

Криптококкоз и нокардиоз относятся к числу других нераспространенных заболеваний. Они могут проявляться такими же симптомами, как и туберкулез. Диагноз легочного криптококкоза основан на обнаружении в мазках мокроты спор этого гриба. Нокардиоз бывает особенно трудно отличить от туберкулеза. На рентгенограммах грудной клетки при этом заболевании часто отмечается локализация изменений в верхних долях, образование инфильтратов с распадом. Возбудитель нокардиоза слабо окрашивается кислотоустойчивыми красителями. Сопутствующие поражения мягких тканей и абсцессы мозга позволяют заподозрить это заболевание. Точный диагноз основан на обнаружении в мазках мокроты грамположительных ветвящихся палочек с утолщениями. Пенициллиозы (возбудитель гриб *Penicillium marneffeii*) и мелиоидозы в странах Юго-Восточной Азии проявляются картиной, неотличимой от легочного ТБ. Эти поражения могут быть обусловлены ВИЧ-инфекцией. Аналогичная ситуация имеет место в отношении обычных грибковых (паракокцидиоидомикоз и гистоплазмоз) инфекций в странах Америки.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. Second edition. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 1998, 76: 651–662.

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Technical guide. Sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

Toman K. *Tuberculosis. Case finding and chemotherapy*. Geneva, WHO, 1979.

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998 (WHO/TB/98.253).

4.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Источником распространения ТБ у детей обычно являются взрослые (часто члены семьи), страдающие ТБ легких с положительными результатами бактериоскопии мокроты. Туберкулез у детей обычно составляет от 10 до 20% всех случаев ТБ. Частота ТБ у детей в конкретной популяции определяется следующими факторами: числом инфекционных случаев заболевания, теснотой контакта с источником инфекции, возрастом ребенка во время экспозиции возбудителя ТБ, а также от возрастной структуры населения. Сами дети редко выделяют мокроту, содержащую значительное количество микобактерий ТБ, и вряд ли могут быть серьезным источником передачи туберкулезной инфекции. Поэтому ТБ у детей является следствием упущений в борьбе с этим заболеванием у взрослых. Подобные упущения выражаются в недостаточном лечении заразных больных ТБ (больные ТБ легких с положительными результатами бактериоскопии мокроты). Излечение именно таких больных является задачей первоочередной важности в деле борьбы с ТБ. Однако столь же важно излечение детей! Хорошие результаты лечения ТБ у детей могут быть результатом следующих факторов:

- а) улучшения общей ситуации благодаря снижению заболеваемости ТБ и смертности от него;
- б) повышения авторитета НПТ и доверия к ней;
- в) снижения вероятности реактивации детского ТБ в зрелом возрасте с формированием каверн.

ПРИМЕЧАНИЕ

Полноценная программа борьбы с ТБ является лучшим способом предотвращения ТБ у детей.

Иммунизация

Многие страны проводят вакцинацию новорожденных с использованием вакцины БЦЖ. Тем не менее туберкулез у детей не исчезает. Это показывает, что вакцина БЦЖ не обеспечивает надежной защиты от ТБ легких. По-видимому, эта вакцина в достаточной степени предупреждает развитие диссеминированных поражений типа милиарного ТБ или туберкулезного менингита, но не ТБ легких. Эффективность вакцинации БЦЖ в отношении легочного ТБ оказывается неодинаковой в различных регионах, но причины этих различий остаются не вполне понятными. Одна из проблем, связанных с вакцинацией БЦЖ, заключается в оптимальных сроках ее проведения. В развивающихся странах со значительной распространеннос-

тью ТБ дети часто контактируют с источником туберкулезной инфекции на раннем этапе жизни. Поэтому иммунизацию необходимо проводить возможно раньше, т. е. вскоре после рождения. Однако иммунная система новорожденного может оказаться слишком незрелой для создания эффективной защитной реакции на введение БЦЖ. Более действенной эта вакцина оказывается у детей школьного возраста. Однако в странах со значительной распространенностью ТБ вакцинация может оказаться слишком поздней для защиты от этого заболевания. К числу других факторов, снижающих эффективность вакцинации БЦЖ, относятся недостаточность питания и тяжелые инфекции, такие, как ВИЧ-инфекция или корь.

Риск инфицирования

Опасность инфицирования туберкулезом зависит от интенсивности контакта с источником инфекции. Так, ребенок, мать которого является бактериовыделителем, подвержен высокой опасности инфицирования. Такой младенец в силу более близкого контакта с матерью вдыхает значительно большее количество инфекционных капелек из воздуха, чем остальные члены семьи. Чем больше экспозиция источника инфекции, тем выше опасность заболевания.

Риск прогрессирования с переходом инфицирования в заболевание

Опасность развития заболевания наиболее высока вскоре после инфицирования, а с течением времени уменьшается. Иммунная система младенцев и детей в возрасте до 5 лет развита слабее, чем у детей школьного возраста, поэтому они подвержены особенно высокому риску (до 20%) развития туберкулеза вскоре после инфицирования. Заболевание у многих таких детей возникает в течение первого года, а у значительного большинства – в течение двух лет после инфицирования. Промежуток времени между инфицированием и заболеванием может быть довольно коротким у младенцев, кроме того, ТБ легких у них часто проявляется картиной острой, а не хронической пневмонии. В подобных случаях почти всегда имел место контакт с больной матерью. Туберкулез в детском возрасте не развивается у подавляющего большинства инфицированных микобактериями ТБ ВИЧ-отрицательных пациентов. Положительные кожные реакции на туберкулин являются единственным признаком инфицирования ТБ у этих здоровых детей без каких-либо симптомов заболевания.

ПРИМЕЧАНИЕ

Подозрение на ТБ у младенца должно служить основанием для обследования матери на ТБ легких. Если отсутствуют анамнестические указания на ТБ у матери, то особое внимание следует обратить на хронический кашель.

Туберкулез у инфицированного ребенка может развиваться в любое время. Различные заболевания или стрессы могут стать пусковыми факторами перерастания инфицирования в заболевание. Наиболее важными из таких факторов являются те, которые вызывают ослабление иммунной системы. Это имеет место прежде всего при ВИЧ-инфекции, после других заболеваний (особенно кори и коклюша), а также при недостаточности питания, которые наиболее распространены в младенчестве и раннем детском возрасте.

4.2. ЧЕМ ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ?

Возраст от 1 года до 4 лет является наиболее характерным для развития туберкулеза у детей. Как уже подчеркивалось, детский возраст является фактором риска как инфицирования, так и прогрессирования инфекции с развитием заболевания и его распространением (диссеминация) на другие органы. Больные ТБ дети в большинстве случаев не становятся источником распространения инфекции среди окружающих.

Наиболее типичным проявлением ТБ у детей является ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты. Это обусловлено редкостью образования кавернозных поражений у детей. Большинство детей, страдающих легочным ТБ, слишком малы, чтобы собирать мокроту для проведения бактериоскопических исследований. Данное обстоятельство заставляет прибегать к альтернативному методу получения мокроты из промывных вод желудка. Вне зависимости от того, применяют ли данный альтернативный метод рутинно или он остается недоступным, детей, страдающих ТБ легких, регистрируют как «имеющих отрицательный результат бактериоскопии мокроты», даже если мазок не был получен. Внелегочный туберкулез является следующим после легочного проявлением заболевания у детей. Наиболее распространенными его формами являются: милиарный ТБ, туберкулезный менингит (преимущественно у детей в возрасте до 3 лет), туберкулезная лимфаденопатия (все возрастные группы), полисерозит (туберкулезные плеврит, перикардит и перитонит) и туберкулез позвоночника (см. главу 5). Случаи ТБ легких с положительными результатами бактериоскопии мокроты обычно обнаруживаются у детей старше 6 лет. Распространенность легочного ТБ в обычных условиях снижается у детей в возрасте от 5 до 12 лет, но заметно возрастает в подростковом возрасте. Туберкулез легких у подростков в целом подобен легочному ТБ у взрослых и столь же часто сопровождается формированием полостей распада.

Патогенез

ТБ у детей обычно представляет собой проявление первичной туберкулезной инфекции. Постпервичный (вторичный) ТБ может возникать у взрослых в результате реактивации дремлющей туберкулезной инфекции, приобретенной еще в детстве. Возраст, в котором произошло инфицирование ребенка, определяет характер первичного процесса. Легочный процесс у детей младшего возраста непосредственно связан с поражением медиастинальных лимфатических узлов. Обычно поражаются бронхопульмональные группы лимфатических узлов, которые вызывают многообразные изменения в различных сегментах легких. Подобные изменения могут наблюдаться и у взрослых, хотя являются менее характерными. Туберкулез у взрослых обычно локализуется в апикальных сегментах верхних и нижних долей легких. Дети младшего возраста (до 5 лет) наиболее восприимчивы к развитию тяжелых форм диссеминированного ТБ после первичного инфицирования. Подобные тяжелые формы включают милиарный ТБ и внелегочные поражения, прежде всего туберкулезный менингит.

ПРИМЕЧАНИЕ

Тяжелые формы ТБ легких могут развиваться в любом возрасте у детей с недостаточностью питания и при ВИЧ-инфекции.

4.3. ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Диагноз ТБ легких у детей затруднен. Если вы полагаете, что диагностировать легочный ТБ у ребенка легко, то вы, вероятнее всего, подвержены гипердиагностике. Подобная ошибка весьма обычна, но столь же нередко можно пропустить этот диагноз, приняв клинические симптомы ТБ легких за проявления недостаточности питания или СПИДа. Перед постановкой диагноза следует тщательно оценить все симптомы.

Диагностика ТБ легких у детей в возрасте до 6–8 лет особенно затруднена, потому что в этом возрасте они редко откашливают мокроту. Столь обычное для взрослых и детей старшего возраста тестирование с бактериоскопическое исследование мазков мокроты, редко доступно у детей с ТБ легких. Этот «золотой стандарт» диагностики утрачивается у большинства детей с ТБ легких. Маленькие дети обычно проглатывают свою мокроту. Промывные воды желудка и мазки из гортани в целом также малоэффективны, если отсутствуют возможности для посева на микобактерии ТБ. Таким образом, бактериологическое подтверждение диагноза у детей обычно оказывается невозможным. Поэтому диагноз ТБ легких у детей почти всегда является предположительным.

Подход к диагнозу внелегочного ТБ у детей остается таким же, как у взрослых (см. главу 5). Специальные диагностические исследования возможны в отдельных больницах. В число таких исследований входят бактериоскопия патологических жидкостей (плевральный выпот, цереброспинальный ликвор, асцитическая жидкость), специализированная рентгенография, биопсия и гистология.

Клиническая оценка

Не имеется никаких специфических признаков, выявляемых при клиническом обследовании и подтверждающих туберкулезную природу заболевания легких у детей. Респираторная симптоматика и общее состояние бывают весьма обычными, особенно у детей в возрасте до 5 лет. В большинстве случаев таким детям назначают антибиотики широкого спектра действия, которые не дают эффекта. Следует всегда обращать внимание на следующие три ключевых фактора:

- 1) Контакт с взрослым или более старшим ребенком больным ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мазка мокроты. Источник инфекции удается идентифицировать почти во всех случаях. Чаще всего таким источником оказывается мать или другая женщина, ухаживающая за ребенком (тетя, бабушка или старшая сестра). Именно они проводят значительное время с ребенком. Уделите особое внимание выяснению медицинского анамнеза у членов семьи. Например, не задавайте вопрос: «Кто из домашних болеет ТБ?», а спрашивайте: «Болеет ли кто-либо из домашних и каковы симптомы заболевания?» Не забывайте, что контакт мог иметь место 6 мес – 2 года тому назад. Это обычный промежуток времени между инфицированием и развитием заболевания. В ряде случаев диагноз ТБ легких у взрослых устанавливают лишь после обнаружения подозрительных на ТБ симптомов у ребенка.
- 2) Задержка развития или потеря массы тела. Это четкий показатель хронического заболевания у ребенка, а его причиной может оказаться ТБ. Данная симптоматика остается неспецифической, она может быть отражением нарушений питания, повторной диареи или ВИЧ-инфекции.
- 3) Респираторные нарушения (кашель), продолжающиеся более 3 нед. у ребенка, несмотря на проведенный курс лечения антибиотиками широкого спектра действия.

ПРИМЕЧАНИЕ

Попросите у матери ребенка с подозрением на ТБ карту развития ребенка. Если карта доступна, то проверьте, нет ли в ней указаний на задержку роста или на снижение массы тела.

Отсутствие данных ключевых признаков делают подозрение на ТБ менее вероятным. Однако в любом случае соберите полный анамнез и тщательно обследуйте ребенка. Это способно помочь в установлении диагноза других заболеваний, например астмы или аспирации инородного тела. Обратите внимание на состояние питания ребенка и возможность признаков ВИЧ-инфекции (см. главу 7). Обследуйте органы грудной клетки. Это может выявить неожиданные нарушения типа уплотнения или плеврального выпота. Если ребенок с подобными нарушениями не выглядит остробольным (например, отсутствуют признаки респираторного дистресса типа учащенного дыхания) и он последнее время не принимал антибиотики, то данное состояние, скорее всего, обусловлено ТБ, а не более обычной бактериальной пневмонией. Наконец, не забудьте исследовать сердце. Иначе дети с врожденной патологией сердца, ревматическими поражениями или кардиомиопатией могут быть ошибочно диагностированы как больные ТБ легких.

Обследования

Кожные тесты с туберкулином следует проводить, если существует такая возможность. Тем не менее результаты этих тестов могут дать лишь косвенные указания на диагноз. Так, отрицательные тесты не исключают наличия ТБ. Вопросы о туберкулиновых тестах обсуждаются в разделе 4.5.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки остается повседневным методом диагностики при подозрении на ТБ легких или на милиарный ТБ. Наиболее достоверным и специфическим, выявляемым на рентгенограммах грудной клетки считается увеличение лимфатических узлов, которое обнаруживается у большинства детей при ТБ легких. Полости распада могут возникать у более старших детей и подростков, которые обычно отхаркивают мокроту, содержащую МБТ. Отсутствие изменений на рентгенограмме грудной клетки позволяет исключить ТБ легких или милиарный ТБ у ребенка с подозрительной симптоматикой (персистирующий кашель, лихорадка, ночная потливость и отставание в развитии). Однократное рентгенологическое обследование, проведенное при появлении симптомов заболевания, имеет ограниченное значение. Ребенок, обратившийся по поводу персистирующего кашля, должен получить курс терапии антибиотиками широкого спектра действия, а последующее рентгенологическое исследование органов грудной клетки должно быть проведено не ранее чем через 1 мес. Выраженные аномалии рентгенологической картины могут быть обнаружены, как и при клиническом обследовании, у ребенка, который не выглядит серьезно больным. Именно это вызывает подозрение на туберкулез легких.

Информативность кожных туберкулиновых тестов и рентгенографического исследований существенно ограничивается у ВИЧ-инфицированных детей и при недостаточности питания (см. раздел 4.5). Именно данные и весьма распространенные состояния следует дифференцировать с ТБ. Еще одним затрудняющим обстоятельством является то, что именно данные категории в наибольшей степени подвержены риску заболевания ТБ.

Дифференциальный диагноз хронических респираторных симптомов

Следующие заболевания сопровождаются хроническими респираторными нарушениями:

- коклюш;
- астма;
- ВИЧ-инфекция (см. раздел 4.8);
- аспирация инородного тела;
- бронхоэктаз;
- кистозный фиброз;
- кардиальная патология;
- тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс;
- тяжелый церебральный паралич.

4.4. СИСТЕМА БАЛЛОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Существует множество диагностических систем баллов для улучшения диагностики ТБ у детей. Эти системы редко проходили должную оценку. В основе системы баллов лежит тщательный и систематический сбор диагностической информации. В действительности эта система является не диагностическим, а скорее полезным скрининговым тестом, помогающим проводить клинический разбор. Если сумма баллов выше величины определенного порогового показателя, то это указывает на высокую вероятность заболевания ТБ. Примеры можно найти в руководстве Дж. Крофтона, Н. Хорне, Ф. Миллера «Клинический туберкулез» (Crofton, Hогne, Miller «Clinical tuberculosis») или в статье Х. Ван-Бикхузена (van Beekhuizen) в «Tropical doctor» (см. рекомендуемую дополнительную литературу в конце главы).

Характерные клинические проявления (например, деформация позвоночника, скрофулодерма, безболезненный асцит), обнаруженные при непосредственном обследовании, часто обосновывают диагноз различных форм внелегочного ТБ. Эти признаки позволяют достоверно диагностировать ТБ даже при редком его бактериологическом подтверждении. Однако поражение легких – наиболее частая локализация ТБ – труднее

всего укладывается в данную систему диагностики. Система баллов наименее полезна при ТБ легких из-за неспецифичности проявлений этой патологии, особенно в регионах со значительным распространением недостаточности питания и ВИЧ-инфекции. Характерные показатели, свойственные ТБ и обычно используемые в системах баллов, бывают следующими:

- продолжительность заболевания более 4 нед, особенно при неэффективности обычных методов лечения (например, антибиотиков широкого спектра действия по поводу сохраняющегося кашля);
- признаки истощения (ниже 60% средней массы тела для данного возраста), особенно при похудании, несмотря на усиленное питание;
- указания в семейном анамнезе на случаи бациллярного ТБ легких (крайне важная информация);
- выраженная, или «положительная», кожная реакция на туберкулин.

Некоторые системы баллов используют ответ на противотуберкулезное лечение как фактор в поддержку диагноза ТБ. Однако это не означает, что противотуберкулезную терапию следует использовать в диагностических целях.

4.5. КОЖНЫЙ ТУБЕРКУЛИНОВЫЙ ТЕСТ

Туберкулин представляет собой очищенный белок, выделенный из микобактерий ТБ. Для обозначения современного типа туберкулина используют сокращение PPD (purified protein derivative). После инфицирования микобактериями ТБ у человека развивается гиперчувствительность к туберкулину. В месте внутрикожного введения туберкулина у такого инфицированного человека через 24–48 ч появляется уплотнение, отражающее замедленную локальную реакцию. Величина этой реакции оценивается по диаметру образовавшегося уплотнения. Различные условия способны подавить эту реакцию, служащую показателем **гиперчувствительности**. Другими словами, эта реакция всего лишь показывает, что человек в свое время был инфицирован микобактериями ТБ.

ПРИМЕЧАНИЕ

Туберкулиновый тест не оценивает иммунитет. Сам по себе этот тест не отражает ни наличие, ни тяжесть заболевания ТБ; он всего лишь указывает на инфицирование.

Описание технических деталей проведения и чтения результатов туберкулинового теста не входит в задачи этой книги. Эти данные приведены в руководстве «Клинический туберкулез» (Крофтон, Хори и Миллер).

Стандартная доза туберкулина, равная 5 ЕД и содержащаяся в 0,1 мл, вводится внутривенно в переднюю поверхность предплечья на уровне средней или верхней его трети. Очень важное значение имеет его строго внутривенное введение, обеспечивающее его четкую локализацию. При правильной инъекции на ее месте возникает небольшой пузырек около 5 мм в диаметре, исчезающий спустя 1–2 ч. Выполнить эту процедуру не просто у энергичного сопротивляющегося ребенка. Плохая техника инъекции может стать причиной ложноотрицательной реакции.

Значение отрицательного туберкулинового теста

Туберкулиновый тест считают непоказательным, или «отрицательным», если диаметр образовавшейся индукции кожи менее 10 мм (или менее 5 мм у ВИЧ-инфицированных детей). Трактовка результатов не зависит от того, был ли ребенок вакцинирован БЦЖ или нет. Отрицательные результаты туберкулинового теста не исключают туберкулеза. Таким образом, этот тест не помогает при решении вопроса о наличии или отсутствии туберкулеза. Таблица, приведенная ниже, содержит сведения о факторах, которые могут подавить кожную реакцию на туберкулин у пациентов, страдающих активным ТБ.

Состояния, способные подавлять кожную реакцию на туберкулин

ВИЧ-инфекция

нарушения питания, гипотрофия

тяжелые бактериальные инфекции, в том числе и сам ТБ

вирусные инфекции, например корь, ветряная оспа, инфекционный

мононуклеоз

рак

лечение иммунодепрессантами (например, кортикостероидами)

неправильная инъекция туберкулина

Значение положительного туберкулинового теста

Трактовка результата туберкулинового теста как положительного, или «положительного», зависит от того, был ли ребенок ранее вакцинирован БЦЖ. Это определяется тем, что реакция на введение туберкулина сохраняется в течение нескольких лет и более после проведенной вакцинации БЦЖ. Интенсивность поствакцинальной реакции на туберкулин обычно слабее (диаметр индукции обычно менее 10 мм), чем реакции на естественное инфицирование микобактериями ТБ. Туберкулиновый тест расценивается как положительный, если диаметр индукции равен 10 мм или более. Однако у ВИЧ-инфицированных детей результаты теста считаются положительными при величине индукции 5 мм и более. Положительный туберкулиновый тест – это всего лишь один из аргументов в пользу диагноза туберкулеза. Чем

меньше возраст ребенка и чем больше диаметр индурации, тем убедительнее этот аргумент.

4.6. РЕШЕНИЕ О НАЗНАЧЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕБЕНКУ

Принятие решения о назначении противотуберкулезной терапии ребенку — активный процесс. Решение о наличии активного процесса обычно принимают по результатам клинических и других обследований, их тщательной оценки и нередко после периода наблюдения. Сомнения в необходимости начать лечение неуместны при подтвержденном ТБ или при высокой вероятности этого заболевания. Если признаки ТБ сомнительные, а ребенок старшего возраста не выглядит остробольным, то нет поводов для волнений и немедленного начала лечения. Следует продолжить наблюдение. Если же ребенок младшего возраста производит впечатление серьезно больного, то назначение противотуберкулезной терапии может быть основано и на более сомнительных признаках.

В прошлом ряд медиков защищали принцип так называемого пробного лечения, при котором противотуберкулезные препараты назначались с диагностической целью. Суть этого подхода состояла в том, что улучшение состояния ребенка рассматривалось как подтверждение диагноза ТБ. Однако подобный подход сопряжен с рядом проблем:

- а) Некоторые противотуберкулезные препараты, например рифампицин, подавляют многие другие бактерии. Поэтому улучшение состояния ребенка может быть связано с воздействием на другие (бактериальные) инфекции.
- б) Приверженность к «пробной терапии» часто бывает плохой из-за слабой убежденности окружающих в ее обоснованности и необходимости.
- в) Существует тенденция к очень быстрому применению «пробной терапии» без достаточно внимательного и необходимого подхода к диагностике.
- г) Поспешное применение «пробной терапии» может не оставить времени для лечения других более распространенных инфекций, например бактериальной или атипичной пневмонии.
- д) Однажды начатая противотуберкулезная терапия должна быть завершена в полном объеме.

4.7. ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ДИАГНОСТИКУ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

ВИЧ-инфекция делает диагностику и лечение ТБ у детей еще более трудным, чем обычно. Это связано со следующими обстоятельствами:

- а) Целый ряд заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, в том числе и ТБ, могут проявляться одинаковой клинической картиной (см. раздел 4.8 по дифференциальной диагностике).
- б) Трактовка результатов кожных туберкулиновых тестов часто становится ненадежной. Отрицательные результаты могут иметь место у ребенка с подавленным иммунитетом, даже несмотря на наличие туберкулеза.
- в) Распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослых больных ТБ в ряде стран весьма высока. Указания в анамнезе на контакт со взрослым больным ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты (особенно с родителем ребенка) служит серьезным основанием для предположения о ВИЧ-инфицированности и самого ребенка. Кроме того, больной ТБ ребенок, даже не инфицированный ВИЧ, может быть из семьи, где один или оба его родителя умерли. Подобная ситуация значительно затрудняет приверженность ребенка к проведению и полноценному завершению противотуберкулезной терапии.

Обстоятельства и факторы, приведенные выше, объясняют причины того, что многие из клинических показателей, используемых для подтверждения диагноза ТБ у детей, становятся ненадежными при наличии ВИЧ-инфекции.

Влияние ВИЧ-инфекции на информативность показателей, используемых при диагностике ТБ у детей

Диагностические показатели	Влияние ВИЧ-инфекции
Хроническая симптоматика	Менее специфична
Контакт с больными с положительным результатом бактериоскопии мокроты (если это родители)	Менее специфичен
Недостаточность питания или задержка развития	Менее специфична
Положительная реакция на туберкулин	Менее чувствительна
Характерные изменения на рентгенограмме грудной клетки	Менее специфичны
Удовлетворительная реакция на противотуберкулезную терапию	Менее чувствительна

4.8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Бактериальная пневмония

Бактериальная пневмония является весьма частым заболеванием ВИЧ-инфицированных детей, а при СПИДе бактериальная пневмония приобретает рецидивирующее течение. Возбудителем обычно становится

Streptococcus pneumoniae, хорошо поддающийся действию лекарственных средств. Другими возбудителями пневмонии могут быть *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Начальные проявления легочного ТБ у детей могут быть острыми, поэтому данное заболевание следует иметь в виду, когда стандартное лечение обычными антибиотиками не дает эффекта, а мать ребенка страдает ТБ. Пневмонии, вызванные *Staphylococcus* или *Klebsiella*, могут стать серьезной диагностической проблемой у ВИЧ-инфицированных детей при хроническом течении легочного процесса. Заболевания, вызываемые этими бактериями, могут сопровождаться формированием кистозных изменений и каверн.

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП)

ЛИП – очень частое заболевание у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте старше 2 лет. Дифференциальная диагностика ЛИП с ТБ легких или с милиарным ТБ сопряжена с трудностями. Клиническими проявлениями, обычно ассоциирующимися с ЛИП, считаются симметричная и генерализованная лимфаденопатия (лимфоузлы остаются безболезненными и подвижными), хроническое безболезненное двустороннее увеличение околушных желез и утолщение концевых фаланг пальцев. Диагноз устанавливают на основании клинических данных, так как подтверждение его возможно только при биопсии легкого. Типичными изменениями на рентгенограммах грудной клетки являются диффузные двусторонние ретикулонодулярные тени и увеличение внутригрудных лимфатических узлов. В противоположность этому рентгенологически выявляемые изменения в легких при ТБ обычно бывают односторонними. Тем не менее ЛИП может проявляться широким спектром клинических и рентгенологических признаков. Бактериальная пневмония остается частым осложнением и обычной причиной ошибочной трактовки рентгенологической картины.

Бронхоэктаз

Бронхоэктатические изменения представляют собой обычное осложнение ЛИП, но могут развиваться и при ТБ. Типичными признаками являются кашель с отхождением обильной гнойной мокроты, иногда содержащей примесь крови, утолщение концевых фаланг пальцев и неприятный запах изо рта.

Легочные проявления саркомы Капоши (СК)

СК может вызывать изменения со стороны легких. Они проявляются диффузными инфильтратами и увеличением внутригрудных лимфатических узлов. У больных может развиваться массивный плевральный выпот с кровянистым характером трансудата. Следует искать типичные для СК изменения на коже, нёбе и конъюнктиве.

Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* (ПЦП)

ПЦП являются частой проблемой у ВИЧ-инфицированных детей. Обычно заболевание поражает младенцев в возрасте до 6 мес. и проявляется признаками острой тяжелой пневмонии. В отличие от ТБ легких ПЦП сопровождается более тяжелой гипоксией. Наиболее характерными изменениями на рентгенограммах грудной клетки являются диффузная интерстициальная инфильтрация и гиперинфляция. В развивающихся странах ПЦП весьма редко диагностируют при хронических заболеваниях легких у детей старше младенческого возраста. ПЦП в настоящее время стала редким заболеванием у ВИЧ-инфицированных детей в тех странах, где проводится антенатальный скрининг на ВИЧ-инфекцию и назначается профилактика котримоксазолом.

Другие заболевания

Дифференциальный диагноз необходимо проводить также и с рядом других заболеваний, среди которых следует иметь в виду грибковую пневмонию (например, вызванную *Candida* или криптококками), нокардиоз и легочную лимфому.

ПРИМЕЧАНИЕ

ЛИП у ВИЧ-инфицированных детей является наиболее частым поражением легких, которое можно принять за туберкулез.

4.9. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА, ИМЕВШЕГО КОНТАКТ С ЗАРАЗНЫМ ВЗРОСЛЫМ БОЛЬНЫМ

Детей, инфицированных ТБ, могут приводить в медицинские учреждения только тогда, когда они уже заболели. Однако большинство национальных программ борьбы с ТБ рекомендуют проводить также активное обследование детей, имеющих внутрисемейные контакты с взрослыми, больными заразными формами ТБ. Чтобы такие скрининговые мероприятия были эффективными, их следует проводить систематически. Если в вашем медицинском учреждении не налажен систематический скрининг детей-контактов, не могли бы вы начать проводить подобную работу?

Схема, приведенная ниже, иллюстрирует тактику ведения детей, контактирующих с взрослыми бацилярными больными (больные ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты). Следующие обстоятельства способны усилить подозрение на ВИЧ-инфекцию у ребенка-контакта: наличие клинических признаков ВИЧ-инфекции и если известно или предполагается, что родитель ребенка (больной бацилярной формой ТБ) является ВИЧ-положительным.

Если возникло подозрение о наличии ВИЧ-инфекции у ребенка-контакта, то перед его тестированием на ВИЧ-инфекцию необходимо провести соответствующую консультацию с родителями.

Как идентифицировать и вести ребенка, имевшего контакт с взрослым заразным больным



Ребенок в возрасте до 5 лет, проживающий с больным ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты, подвержен высокому риску инфицирования и заболевания ТБ, особенно если он является ВИЧ-положительным. Кожный туберкулиновый тест, не всегда позволяющий различить детей, инфицированных и не инфицированных МБТ,

часто оказывается неосуществимым. Поэтому Международный союз борьбы с ТБ и болезнями легких рекомендует проводить профилактическую терапию изониазидом всем детям (в возрасте до 5 лет) – семейным контактам с больными ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты. Профилактическая терапия должна проводиться с учетом данных о лекарственной чувствительности у вероятного источника инфекции, если эти сведения доступны.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

Chaulet P et al. *Childhood tuberculosis, still with us*. Paris, International Children's Centre, 1992.

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis. Second edition*. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Donald PR, Fourie PB, Grange JM. *Tuberculosis in childhood*. Pretoria, JL van Schaik, 1999.

Graham SM, Coulter JBS, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5: 12–23.

Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2002, 6: 1038–1045.

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberculosis guide for low income countries*. Fifth edition. Frankfurt, pmi Verlagsgruppe, 2000.

Miller FJW. *Tuberculosis in children*. New Delhi, Churchill-Livingstone, 1986.

Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly I-M, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*, 1997, 11: 1151–1158.

Osborne CM. The challenge of diagnosing childhood tuberculosis in a developing country. *Archives of diseases in childhood*, 1995, 72: 369–74.

Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *The pediatric infectious disease journal*, 2002, 21: 1053–1061.

Reider HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *The pediatric infectious disease journal*, 1995, 14: 189–194.

Van Beekhuizen HJ. Tuberculosis score chart in children in Aitape, Papua New Guinea. *Tropical doctor*, 1998, 28: 155–160.

Внелегочный туберкулез (ВЛТБ) может возникать в любом возрасте. Дети младшего возраста и ВИЧ-инфицированные взрослые в наибольшей степени подвержены этой форме заболевания. ВЛТБ составляет более 25% всех зарегистрированных случаев туберкулеза. Дети в возрасте до 2 лет представляют собой группу повышенного риска развития милиарного ТБ и туберкулезного менингита. Обычными локализациями внелегочного ТБ, ассоциируемого с ВИЧ-инфекцией, являются: лимфаденопатия, плеврит, перикардит, милиарный ТБ и менингит. Многие больные внелегочным ТБ страдают одновременно и ТБ легких.

ПРИМЕЧАНИЕ

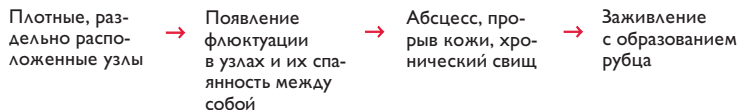
Если пациент страдает внелегочным ТБ, проверьте, нет ли у него также и ТБ легких. Если у больного отмечается кашель с выделением мокроты, продолжающийся более 2–3 нед, то направьте мокроту на бактериоскопическое исследование. При отрицательном результате исследования на КУМ проведите рентгенологическое исследование грудной клетки.

5.1. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Точный диагноз внелегочного ТБ часто бывает затруднительным. Такой диагноз может быть предположительным, если вы смогли исключить другие заболевания. Больные обычно обращаются как с жалобами общего характера (лихорадка, ночная потливость, похудание), так и с локальными нарушениями, связанными с местным процессом. Подобные локальные нарушения бывают одинаковыми у взрослых и детей. Достоверность диагноза внелегочного ТБ определяется доступностью диагностического обследования, например для рентгенографии, ультразвукового исследования, биопсии.

5.2. ТУБЕРКУЛЕЗ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Поражение шейных лимфатических узлов представляет собой наиболее частую локализацию туберкулезного лимфаденита как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных больных. Обычное течение туберкулезного лимфаденита можно представить по следующей схеме:



ПРИМЕЧАНИЕ

У больных с тяжелым иммунодефицитом ТБ лимфатических узлов может протекать остро, напоминая острый гнойный лимфаденит.

Дифференциальный диагноз ТБ лимфатических узлов у взрослых необходимо проводить со следующими заболеваниями: персистирующей генерализованной лимфаденопатией (ПГЛ), саркомой Капоши, метастазами рака, саркоидозом и побочными эффектами лекарственных препаратов (например, фенитоина).

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) часто сопровождает ПГЛ у ВИЧ-инфицированных детей. Подобную пневмонию легко принять за ТБ легких, поскольку она сопровождается похожей респираторной симптоматикой. Лимфаденопатия в сочетании с ЛИП характеризуется появлением генерализованных, симметрично расположенных лимфатических узлов, подвижных, плотных и без флюктуации. Дифференциальный диагноз локальной лимфаденопатии у детей следует проводить с бактериальным (гнойным) лимфаденоитом и лимфомой (например, лимфомой Беркитта).

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ)

ПГЛ считается одним из проявлений ВИЧ-инфекции, отмечаемой более чем у 50% инфицированных этим вирусом. Этот признак не имеет прогностического значения; специфического лечения не имеется. Выделяют следующие диагностические критерии, характерные для ПГЛ:

- размеры лимфатических узлов более 1 см в диаметре,
- обнаруживаются в 2 и более местах помимо паховых областей,
- сохраняются в течение 3 мес и более.

Сами лимфатические узлы безболезненные, располагаются симметрично, часто обнаруживаются в задней шейной области и над соском. Признаки ПГЛ могут постепенно регрессировать и в процессе течения ВИЧ-инфекции даже исчезать перед развитием СПИДа. В популяциях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции ПГЛ является самой частой причиной увеличения лимфатических узлов. У ВИЧ-положительных лиц ПГЛ является клиническим диагнозом. Признаки другой патологии служат единственным показанием для проведения дополнительных исследований вплоть до биопсии лимфатических узлов. Такими показаниями являются:

- размеры лимфатических узлов более 4 см в диаметре или быстрое их увеличение;

- асимметричная лимфаденопатия;
- чувствительные/болезненные лимфатические узлы, не связанные с локальной инфекцией;
- расплавленные лимфоузлы с флюктуацией;
- выраженные нарушения общего характера (лихорадка, ночная потливость, похудание);
- увеличение внутригрудных лимфатических узлов по данным рентгенографии.

Практический подход к обследованию при увеличении лимфатических узлов

(если по клиническим данным предполагаются иные причины лимфаденопатии, помимо ПТА).

Процедура	Тест	Результат	Диагноз
Пункционная биопсия лимфатического узла	→ просмотр материала пункции	→ казеоз	→ ТБ
	→ мазок на КУМ	→ наличие КУМ	→ ТБ
	→ цитология мазка	→ злокачественные клетки (рак, лимфома)	→ злокачественная опухоль (например, саркома Капоши)
Если диагноз после пункционной биопсии не установлен			
Пункционная биопсия лимфатического узла	→ осмотр поверхности разреза	→ казеоз	→ ТБ
	→ мазок с поверхности разреза на КУМ	→ видимые КУМ	→ ТБ
	→ посев на микобактерии ТБ (свежий узел)	→ положительный результат посева	→ ТБ
	→ гистология узла (в формалине)	→ гранулемы и КУМ → злокачественные клетки	→ ТБ → злокачественная опухоль

Диагноз туберкулеза лимфатических узлов возможен даже без помощи методов гистологии и посева на микобактерии ТБ. Чувствительность метода аспирационной биопсии лимфатического узла достигает 70%. Она возрастает до 80% при осмотре поверхности разреза удаленного лимфатического узла и исследовании мазка с поверхности разреза на КУМ.

Гистологические изменения при ТБ лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных больных зависят от степени подавления иммунитета, как это показано ниже.

Степень подавления иммунитета	Гистологические изменения в лимфатических узлах
Легкая степень	Казеоз с небольшим количеством КУМ или без них
Тяжелая степень	Слабая клеточная реакция и обильное количество КУМ

5.3. МИЛИАРНЫЙ (ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ) ТУБЕРКУЛЕЗ

Милярный ТБ представляет собой результат гематогенного распространения возбудителя. Это происходит либо при недавней первичной инфекции, либо при прорыве туберкулезных изменений в кровотоке.

Клинические признаки

Нарушения общего характера преобладают над собственно респираторной симптоматикой. Может отмечаться увеличение размеров печени и селезенки, а также появление бугорковых высыпаний на хориоидальной оболочке (выявляются при осмотре глазного дна). Частыми признаками бывают высокая лихорадка неясного генеза и значительная слабость. Милярный ТБ часто оказывается недиагностированной причиной крайней степени истощения у ВИЧ-положительных пациентов. Необходима высокая степень настороженности в отношении данного заболевания.

Диагностика

Рентгенографическое исследование легких выявляет однотипные, диффузно распределенные, мелкие (милярные) очаговые тени. Термин «милярные» означает «подобные мелким семенам проса». Рентгенограммы грудной клетки могут представляться нормальными даже в тяжелых случаях милярного ТБ из-за тяжелой иммунодепрессии, препятствующей формированию воспалительной реакции. Клинический анализ крови может характеризоваться панцитопенией. Показатели функции печени могут изменяться. Бактериологическое подтверждение диагноза (мазки или посеvy) иногда оказывается возможным при исследовании мокроты, цереброспинальной жидкости, крови, пунктатов костного мозга или печени.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими патологическими состояниями: синдромом истощения в результате ВИЧ-инфек-

ции (иногда расцениваемым как «болезнь похудения»); бактериемией (включая тифоидную лихорадку); диссеминированным карциноматозом; диссеминированной инфекцией, вызванной «атипичными» микобактериями; трипаносомозом (в эндемичных регионах) и болезнями соединительной ткани.

Характерные диффузные изменения на рентгенограммах грудной клетки можно спутать с похожими изменениями при ЛИП у детей. В таблице, приведенной ниже, перечислены признаки, помогающие дифференцировать милиарный ТБ от ЛИП. Однако совпадение клинических признаков имеет место, поскольку ЛИП проявляется широким спектром клинических и рентгенологических симптомов, которые варьируются в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Дифференцирование милиарного ТБ от ЛИП у детей по клиническим признакам

	Милиарный ТБ	ЛИП
Клинические признаки:		
Респираторные симптомы	– / +	+++
Персистирующая лихорадка	++	++
Истощение	+++	– / +
Генерализованная лимфаденопатия	– / +	+++
Увеличение околоушных желез	–	++
Утолщение концевых фаланг пальцев	–	+
Увеличение печени	++	++
Рентгенологические признаки:		
Диффузные микронодулярные тени	++	+
Диффузные ретикулярные тени	–	++
Увеличение лимфатических узлов	– / +	++

5.4. ТУБЕРКУЛЕЗ СЕРОЗНЫХ ОБОЛОЧЕК (ПЛЕВРИТ, ПЕРИКАРДИТ, АСЦИТ)

Воспалительный туберкулезный экссудат может возникать в любой полости тела, выстланной серозным эпителием, т. е. в плевральной, брюшной, в полости перикарда. Эти поражения в большей степени характерны для ВИЧ-положительных, чем для ВИЧ-отрицательных пациентов. Они также нередки у детей школьного возраста вне зависимости от ВИЧ-статуса. Серозный экссудат нередко служит отражением первичной инфекции или реинфекции.

Подход к диагностике

Заболевание обычно проявляется как общими, так и локальными симптомами. Микроскопическое исследование аспирированного экссудата редко выявляет КУМ, поскольку сам экссудат образуется в результате воспалительной реакции серозных оболочек на ТБ-процесс. Культуральное исследование экссудата, даже если оно доступно, не оказывает непосредственной помощи, так как результаты посева могут быть получены лишь через 4–6 нед. Количество лейкоцитов варьируется в экссудате; обычно преобладают лимфоциты и моноциты. Аспират представляет собой экссудат (содержание белка в нем свыше 30 г/л).

ПРИМЕЧАНИЕ

Биохимическое исследование экссудата не является необходимым для диагноза. Просто оставьте аспират в сосуде на некоторое время; если образуется сгусток («паутинка»), то это экссудат.

ТБ является наиболее частой причиной развития серозных экссудатов у населения стран Африки, расположенных к югу от Сахары, где высока распространенность ВИЧ-инфекции. Диагноз обычно бывает предположительным (т. е. без бактериологического и гистологического подтверждения). Важно исключить другие возможные причины появления экссудата.

ПРИМЕЧАНИЕ

Результаты лабораторных исследований на содержание белка в любой аспирированной жидкости следует интерпретировать с осторожностью. Если анализ проведен не сразу, то в экссудате может образоваться белковый сгусток. Поэтому показатели лабораторного исследования могут быть ошибочно низкими.

Туберкулезный плеврит

Клиническая и рентгенологическая диагностика плеврита не вызывает затруднений. Типичными клиническими признаками являются следующие симптомы общего и локального характера: боль в груди, одышка, смещение трахеи и средостения в противоположную от выпота сторону, уменьшение амплитуды дыхательных движений грудной клетки, притупление звука при перкуссии и ослабление дыхательных шумов на стороне выпота. Рентгенологическое исследование обнаруживает одностороннее гомогенное затемнение, нередко с вогнутой верхней границей. Присутствие жидкости в плевральной полости можно подтвердить с помощью ультразвукового исследования (при соответствующей возможности).

Диагностическую аспирацию плевральной жидкости следует проводить во всех случаях появления выпота. Получаемый при пункции аспират обычно имеет соломенно-желтый цвет; содержание лейкоцитов в нем обычно повышено (около 1 000–2 500 в 1 мм³) преимущественно за счет лимфоцитов. В отдельных случаях экссудат окрашен кровью. Наличие гноя в аспирате указывает на развитие эмпиемы (гнойный плеврит).

ПРИМЕЧАНИЕ

В больницах с ограниченными возможностями, особенно в регионах с высокой распространенностью ТБ, лечение противотуберкулезными препаратами следует назначать больным с односторонним плевральным выпотом при отсутствии эффекта после полного курса лечения обычными антибиотиками.

Гистологическое исследование при возможности его проведения имеет важное диагностическое значение. Материал для него получают методом закрытой биопсии плевры с помощью иглы Абрамса. Поскольку туберкулезные изменения на плевре располагаются неравномерно, эффективность этого метода приближается к 75%. Получение нескольких биоптатов повышает результативность этого метода диагностики. Ограниченная открытая биопсия плевры еще более повышает точность диагностики, но обычно в ней нет необходимости.

Дифференциальный диагноз

Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии необходимо дифференцировать от плеврита при злокачественных новообразованиях, плевритов после пневмонии, от выпота при эмболии легочной артерии и при амемном абсцессе печени (при правосторонней локализации выпота).

Туберкулезная эмпиема

Это поражение обычно возникает в результате прорыва легочной каверны в плевральную полость. Физикальная симптоматика такая же, как и при обычном плеврите, но при пункции аспирируется густой гной беловатого или желтоватого цвета. Если гной слишком густой и не отсасывается шприцем с иглой, используется межреберное дренирование. Гной следует направлять в лабораторию для исследования на ТБ, окраски по Граму и посева на бактерии. При возможности следует провести закрытую пункционную биопсию плевры, позволяющую установить гистологический диагноз.

Дифференциальный диагноз проводят в основном с бактериальной эмпиемой, которая развивается более остро и сопровождается более тяжелой интоксикацией. Диагноз бактериальной эмпиемы можно подтвердить при посеве гноя или при окраске его мазков по Граму.

Шум плеска можно услышать, если при аускультации произвести сотрясение грудной клетки больного. Появление такого звука указывает на развитие пиопневмоторакса (гноя и воздух в полости плевры). После рентгенологического подтверждения этого диагноза необходимо установить так называемый подводный дренаж плевральной полости.

ПРИМЕЧАНИЕ

Тест на присутствие шума плеска всегда следует проводить у больных с признаками плеврита.

Туберкулезный перикардит

Диагностика

Диагноз обычно ставится на основании жалоб больного, предположительных симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и результатов исследований (ЭКГ, рентгенография, эхокардиография). Необходимо исключить уремию и саркому Капоши.

Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы

- боли в груди
- затрудненное дыхание
- кашель
- головокружение и слабость (низкий сердечный выброс)
- отеки на ногах
- боль в правом подреберье (застойное растяжение капсулы печени)
- вздутие живота (асцит).

Признаки сердечно-сосудистого заболевания

- тахикардия
- низкое артериальное давление
- парадоксальный пульс
- повышение давления в яремной вене с малой амплитудой волн «а» и «v»
- не поддающийся пальпации верхушечный толчок
- приглушенные тоны сердца
- шум трения перикарда
- признаки недостаточности правого желудочка (например, увеличение печени, асцит, отеки).

ПРИМЕЧАНИЕ

Клинические признаки могут быть слабовыраженными. Тщательно обследуйте каждого больного с отеками или асцитом, имея в виду возможность перикардита.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки

- расширение тени сердца («большое шаровидное сердце»)
- прозрачные легочные поля
- плевральный выпот.

ЭКГ

- тахикардия
- изменение сегмента ST и зубца T
- снижение вольтажа комплекса QRS
- иногда электрическая инверсия (инвертированные положительные и отрицательные R-волны, отражающие, что сердце при каждом ударе двигается в окружении перикардального выпота).

Эхокардиография

- выпот в перикарде
- спайки между висцеральным и париетальным листками перикарда.

Ошибки в диагностике перикардита

Клиницисты могут ошибочно диагностировать вместо перикардита такие заболевания, как:

- сердечная недостаточность,
- гепатома или амёбный абсцесс печени (увеличенная печень),
- двусторонний плеврит.

Перикардиоцентез

Эта манипуляция безопасна только при соблюдении следующих условий:

- а) эхокардиография подтвердила наличие значительного или большого выпота в перикарде;
- б) достаточный опыт оператора.

Перикардиоцентез с лечебной целью необходим при развитии признаков тампонады сердца (острая угрожающая жизни сердечная недостаточность).

ПРИМЕЧАНИЕ

ТБ является наиболее вероятной причиной развития перикардита в популяции с высокой распространенностью ТБ/ВИЧ. Для больного, вероятно, более безопасно назначать пробную противотуберкулезную терапию, чем подвергать его диагностическому перикардиоцентезу.

Лечение кортикостероидными гормонами и противотуберкулезными препаратами без пункций перикарда обычно дает хорошие результаты и приводит к разрешению туберкулезного перикардита.

Исход

Развитие серьезного осложнения – сдавливающего перикардита – возможно даже несмотря на проводимое противотуберкулезное лечение. Терапевтические методы лечения сердечной недостаточности, вызванной сдавливающим перикардитом, дают положительный эффект в некоторых случаях. Хирург при решении вопроса об операции должен взвесить возможные преимущества перикардэктомии для пациента и опасность операции.

Дифференциальный диагноз

Скопление жидкости в полости перикарда может наблюдаться не только при ТБ, но и при других заболеваниях. Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими состояниями:

транссудаты: уремия, сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, гипотиреоз;

экссудаты: злокачественные опухоли, бактериальный гнойный перикардит, воспалительные заболевания.

Туберкулезный асцит

Асцит является следствием туберкулеза брюшины. Пути распространения специфического процесса на брюшину могут быть следующими:

- а) с пораженных ТБ мезентериальных лимфатических узлов;
- б) из туберкулезного поражения кишечника (больной ТБ легких, проглатывая инфицированную мокроту, провоцирует развитие язвенных изменений и свищей);
- в) с током крови.

Клинические признаки

У больных отмечаются общие нарушения и асцит. У детей развивается выраженное истощение. Признаки, указывающие на иную этиологию асцита, например, на нефротический синдром (периферические и периорбитальные отеки) или на портальную гипертензию (выраженная спленомегалия, обычно отсутствуют). При пальпации живота могут обнаруживаться уплотнения (мезентериальные лимфатические узлы). Спайка узлов с петлями кишечника может вызвать явления непроходимости. Могут образовываться свищи между кишечником, мочевым пузырем и брюшной стенкой.

Обследование

Рентгенография позволяет выявить сопутствующий ТБ легких. При асците всегда следует проводить диагностическую пункцию брюшной полости. Аспирированная при пункции жидкость обычно имеет соломенно-желтый цвет, иногда она бывает мутной или окрашивается кровью. Эта

жидкость является экссудатом; в 1 мм³ ее содержится более 300 лейкоцитов, преимущественно лимфоцитов. Ультразвуковое исследование, если оно доступно, может обнаружить характерные для ТБ изменения, в том числе увеличенные мезентериальные и забрюшинные лимфатические узлы.

ПРИМЕЧАНИЕ

Снижение концентрации альбумина в сыворотке крови может отмечаться у ослабленных больных туберкулезным асцитом. В данной ситуации обычный для экссудата порог концентрации альбумина (30 г/л) является слишком высоким. Вместо этого следует вычислить различие концентрации альбумина в сыворотке крови и в асцитической жидкости. Если различие менее 11 г/л, то данная жидкость является экссудатом.

Диагностика

Диагноз обычно бывает предположительным. Точная диагностика основывается на биопсии брюшины, доступной лишь в некоторых стационарах. «Слепая» чрескожная пункционная биопсия брюшины бывает малорезультативной и часто приводит к осложнениям. Лапароскопия, произведенная опытным специалистом под местной анестезией, гораздо более информативна. С ее помощью удастся непосредственно осмотреть и провести биопсию туберкулезных изменений на брюшине. Лапароскопия позволяет установить диагноз почти во всех случаях, но она остается весьма инвазивной процедурой и не может быть рекомендована для рутинного применения.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз туберкулезного асцита необходимо проводить со следующими заболеваниями:

транссудаты: сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нефротический синдром, хроническая болезнь печени с исходом в цирроз, шистосомоз с поражением печени и селезенки, а также гипопроteinемия;

экссудаты: злокачественные опухоли, другие инфекции, вызывающие перитонит.

5.5. ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ

Пути проникновения возбудителя туберкулеза в мозговые оболочки могут быть следующими:

- а) прорыв туберкулемы мозга в субарахноидальное пространство;
б) гематогенный.

Клинические признаки

У больного отмечают как общие нарушения, так и признаки хронического менингита. Заболевание начинается постепенно с усиливающихся головных болей и нарастающего помрачения сознания. При обследовании часто отмечают ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Выпадение функции черепных нервов является следствием скопления экссудата на основании мозга. Туберкулемы и окклюзия сосудов могут вызывать очаговую неврологическую симптоматику и судороги. Возможно развитие обструктивной гидроцефалии. Вовлечение в патологический процесс оболочек спинного мозга приводит к параплегии (спастической или вялой).

Диагностика

Диагноз обычно основан на данных клинического обследования и на анализе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Клиническое подозрение на туберкулезный менингит служит показанием для люмбальной пункции, которая в большинстве случаев безопасна.

ПРИМЕЧАНИЕ

Люмбальная пункция опасна, если у больного имеется очаговая неврологическая симптоматика (результат объемных процессов в мозге), а также при обнаружении отека диска зрительного нерва (повышение внутричерепного давления при офтальмоскопии). В подобной ситуации рекомендовано провести компьютерную томографию головного мозга (при соответствующей возможности). Если такая возможность отсутствует, то безопаснее для больного начать пробное лечение противотуберкулезными препаратами, а не подвергать его риску осложнений люмбальной пункции.

При люмбальной пункции ЦСЖ вытекает под повышенным давлением, она может выглядеть прозрачной и в некоторых случаях мутноватой. Количество лейкоцитов в ЦСЖ не превышает 500 в 1 мм^3 ; преобладают лимфоциты (на раннем этапе заболевания могут доминировать полиморфно-ядерные лейкоциты). Концентрация белка в ЦСЖ обычно повышена, а уровень глюкозы – снижен. Бактериоскопия ЦСЖ обнаруживает КУМ в редких случаях. Эффективность диагностического исследования ЦСЖ можно повысить с помощью следующих мер:

- а) исследования осадка, полученного при центрифугировании 10 мл ЦСЖ;
- б) проведение бактериоскопии осадка в течение не менее получаса, прежде чем дать отрицательный ответ;
- в) исследования нескольких образцов ЦСЖ, полученной с интервалами в несколько дней.

ПРИМЕЧАНИЕ

Люмбальная пункция имеет важное значение при дифференциальной диагностике гнойного и туберкулезного менингита. Всегда необходимо исключить криптококковый менингит при микроскопии ЦСЖ (окраска индийской тушью). При возможности следует провести посев ЦСЖ на грибы.

Сложности при трактовке результатов исследования ЦСЖ

Состав ЦСЖ при туберкулезном менингите может оставаться нормальным, особенно у ВИЧ-положительных пациентов. Так, отмечено, что нормальные показатели глюкозы в ЦСЖ отмечаются у 15% таких больных, нормальный уровень белка – у 40%, а число лейкоцитов – у 10%.

Дифференциальный диагноз

Данные, приведенные в таблице ниже, иллюстрируют критерии дифференциальной диагностики ТБ менингита при типичных изменениях ЦСЖ.

Дифференциальный диагноз туберкулезного менингита

Типичные изменения ЦСЖ				
Заболевание	Лейкоциты	Белок	Глюкоза	Микроскопия
Туберкулезный менингит	Повышение Λ>ПН	Увеличение	Снижение	КУМ (в отдельных случаях)
Криптококковый менингит*	Повышение Λ>ПН	Увеличение	Снижение	Положительная окраска индийской тушью
Частично излеченный бактериальный менингит*	Повышение	Увеличение	Снижение	Бактерии при окраске по Граму (редко)
Вирусный менингит	Повышение Λ>ПН	Увеличение	Норма (низкие показатели при эпидемическом паротите или простом герпесе)	

Типичные изменения ЦСЖ

Заболевание	Лейкоциты	Белок	Глюкоза	Микроскопия
Сифилис, острая стадия	Повышение Л>ПН	Увеличение	Норма	
Поздняя стадия трипаносомоза	Повышение Л>ПН	Увеличение	Снижение	Подвижные трипаносомы
Опухоль (рак/ лимфома)	Повышение Л>ПН	Увеличение	Снижение	Злокачественные клетки при цитологии
Лептоспироз	Повышение Л>ПН	Увеличение	Снижение	Лептоспиры
Амебный менингит	Повышение Л>ПН	Увеличение	Снижение	Амебы

Примечание. ПН – полиморфно-ядерные нейтрофилы; Л – лимфоциты;

* – обычный дифференциальный диагноз.

5.6. ДРУГИЕ ФОРМЫ ВНЕЛЕГочНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Другие формы внелегочного ТБ встречаются реже. Отсутствует информация о том, встречаются ли они у ВИЧ-положительных пациентов чаще, чем у ВИЧ-отрицательных. В приведенной ниже таблице указаны обычные клинические признаки и используемые диагностические тесты.

Локализация	Клинические признаки	Диагностика
Позвоночник	Боль в спине Горб Натечный абсцесс в <i>m. psoas</i> Корешковые боли Сдавление спинного мозга	Рентгенография Биопсия тканей
Кости	Хронический остеомиелит	Биопсия тканей
Периферические суставы	Обычно поражение одного из суставов, чаще всего тазобедренного или коленного	Рентгенография Биопсия синовиальной оболочки
Желудочно-кишечный тракт	Объемные образования в брюшной полости Диарея	Рентгенологическое исследование с применением контраста (барий)
Печень	Боли и объемное образование в правом верхнем квадранте живота	Ультразвуковое исследование и биопсия

Локализация	Клинические признаки	Диагностика
Почки и мочевыводящие пути	Частое мочеиспускание Дизурия Гематурия Боли/отек в области поясницы	«Стерильная» пиурия Посевы мочи Внутривенная пиелография Ультразвуковое исследование
Надпочечники	Признаки гипoadrenalизма (гипотензия, снижение уровня натрия в сыворотке крови, нормальное или повышенное содержание калия, повышение уровня мочевины и снижение уровня глюкозы)	Рекнтгенография (обнаружение кальцинатов) Ультразвуковое исследование
Верхние дыхательные пути	Охриплость голоса и стридор Боль в ухе Боль при глотании	Обычно осложнение легочного процесса
Женская половая система	Бесплодие Воспалительные заболевания органов малого таза Внематочная беременность	Исследование органов малого таза Рентгенографическое исследование половых путей Ультразвуковое исследование малого таза Биопсия тканей
Мужская половая система	Эпидидимит	Часто признаки туберкулеза почек и мочевыводящих путей

5.7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПЕЧЕНИ

Туберкулез позвоночника

ТБ позвоночника является серьезным поражением. Пропущенный диагноз ТБ грудного или шейного отделов позвоночника может привести к серьезным осложнениям вплоть до паралича. Первые изменения обнаруживаются со стороны межпозвоночных дисков, затем процесс распространяется вдоль передней и продольной связок, вызывая поражение тел соседних позвонков. В регионах с высокой распространенностью ТБ рентгенография позвоночника является обычным методом диагностики. Характерные изменения на рентгенограммах выражаются разрушением передних участков верхнего и нижнего краев тел соседних позвонков. Межпозвоночные диски сужены. Чаще всего поражаются нижнегрудной, поясничный и пояснично-крестцовый отделы позвоночника.

Дифференциальный диагноз проводят в основном со злокачественными новообразованиями и с гнойной инфекцией позвоночника. При злокачественных опухолях поражаются тела и отростки позвонков, а межпозвоночные диски остаются неизменными. Гнойные поражения позвоночника протекают более остро, а болевой синдром выражен гораздо сильнее.

ТБ желудочно-кишечного тракта

Туберкулезное поражение илеоцекальной области проявляется конституциональными особенностями, хронической диареей, частичной кишечной непроходимостью или опухолевидным образованием в правой подвздошной области. Диагноз основывается на проведении рентгенологического исследования тонкой и толстой кишки с использованием контрастного вещества (барий) или колоноскопии (при ее доступности). Дифференциальный диагноз проводят с болезнью Крона (ее илеоцекальной локализацией), раком слепой кишки, аппендикулярным абсцессом, лимфомой, амебным и тубоовариальным абсцессом.

Туберкулез печени

Печень может поражаться при милиарном ТБ. Распознавание туберкулезного поражения печени затруднено. Одиночные или множественные туберкулезные абсцессы могут быть приняты за амебные абсцессы печени. Очаговые изменения туберкулезного характера могут быть диагностированы как гепатома. Ультразвуковое исследование в подобных ситуациях бывает информативным. Биопсия печени, доступная в некоторых стационарах, имеет диагностическое значение.

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. Second edition. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Donald PR, Fourie PB, Grange JM. *Tuberculosis in childhood*. Pretoria, JL van Schaik, 1999.

Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high HIV prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 1998, 76, (6): 651–662.

Maher D, Harries AD. Tuberculous pericardial effusion: a prospective clinical study in a low-resource setting – Blantyre, Malawi. *International Journal of Tuberculosis lung Disease*, 1997, 1 (4): 358–364.

Miller FJW. *Tuberculosis in children*. New Delhi, Churchill-Livingstone, 1986.

Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring: questions and answers. Edited by T Frieden. Second edition. World Health Organization, Geneva, 2004. ISBN 92 4 154603 4. (WHO/HTM/TB/2004.334).

**6.1. КЛИНИЧЕСКОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Во многих странах Африки, расположенных к югу от Сахары, ТБ является единственным заболеванием, связанным с ВИЧ-инфекцией. Однако некоторые клинические проявления патологии оказываются более частыми у ВИЧ-положительных, чем у ВИЧ-отрицательных больных ТБ. Ниже в таблице приведены клинические признаки, характерные для сочетания ТБ с ВИЧ-инфекцией.

Клинические признаки, подозрительные на ВИЧ-инфекцию у больных ТБ

Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП) • опоясывающий лишай (высыпания), часто оставляющий следы • недавняя или рецидивирующая пневмония • тяжелые бактериальные инфекции (синуситы, бактериемия, гнойный миозит) • недавно леченный ТБ
Симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • потеря массы тела (>10 кг или >20% исходной массы тела) • диарея (>1 мес) • боли за грудиной при глотании (возможен кандидоз пищевода) • чувство жжения в стопах (периферическая сенсорная невропатия)
Признаки	<ul style="list-style-type: none"> • рубцы после опоясывающего лишая • зудящая папулезная сыпь на коже • саркома Капоши • симметричная генерализованная лимфаденопатия • кандидоз полости рта • ангулярный хейлит • волосая лейкоплакия полости рта • некротизирующий гингивит • громадные афтозные изъязвления • персистирующие болезненные изъязвления на половых органах

ПРИМЕЧАНИЕ

Всегда и у всех больных осматривайте полость рта. Многие изменения в полости рта вызывают подозрение на ВИЧ-инфекцию, а некоторые – патогномичны для нее.

ПРИМЕЧАНИЕ

Анемия, лейкопения и тромбоцитопения, выявляемые при подсчете форменных элементов крови, являются изменениями, вызывающими подозрение на ВИЧ-инфекцию.

Окончательный диагноз ВИЧ-инфекции ставится при положительном результате теста на ВИЧ.

6.2. ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ

Диагноз ВИЧ-инфекции обычно ставят при обнаружении антител к этому вирусу. Продуцирование подобных антител обычно начинается спустя 3–8 нед после инфицирования. Период между заражением и появлением поддающихся обнаружению антител получил название «период окна». Также, диагноз ВИЧ-инфекции возможен посредством выявления вируса (антиген р24, тест, основанный на обнаружении нуклеиновой кислоты или на посевах).

6.2.1. Тесты на антитела к ВИЧ

Наиболее доступным способом выявления ВИЧ-инфицированных лиц является обнаружение антител к ВИЧ в сыворотке или плазме их крови. В таблице, приведенной ниже, указаны два основных метода тестирования на антитела к ВИЧ. Вполне доступны тесты, позволяющие обнаружить как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2. Описание технических деталей проведения этих тестов не входит в задачи данного руководства. Сами тесты являются вполне достоверными, они высокочувствительны и специфичны. Достоверность получаемых результатов во многом зависит от точности соблюдения правил сбора материала и его тестирования. Персонал, собирающий материал, должен точно и четко маркировать емкости, содержащие собранный материал. Высокое качество выполнения тестов лабораторными работниками имеет решающее значение.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Чаще всего для определения антител к ВИЧ применяют ИФА. Этот метод, вероятнее всего, является наиболее эффективным при одновременном тестировании больших количеств образцов, как это имеет место при

работе с большими банками крови или при эпидемиологическом надзоре. Стоимость обследования одного образца этим методом составляет 0,75–1,75 долл. США.

Достоинства и недостатки тестов на антитела к ВИЧ

Метод тестирования на ВИЧ	Достоинства	Недостатки
Иммуноферментный анализ ИФА (старое наименование – ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> • Менее затратен, чем тест с иммуноблотом • Ежедневно можно анализировать большее число образцов сыворотки крови • Высокая чувствительность и специфичность 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо использовать специальное лабораторное оборудование • Высокоопытный технический персонал • Постоянное интенсивное обеспечение электроэнергией • Использование полного набора (90–100 образцов)
Простой/быстрый метод (например, быстрый иммуносвязывающий анализ)	<ul style="list-style-type: none"> • Простота и быстрота • Меньшая стоимость по сравнению с иммуноблотом • Нет необходимости в специальном лабораторном оборудовании • Поставляется как однократно используемый тест-набор; может быть использован для индивидуальных образцов 	

Простые/быстрые методы

Некоторые тесты на антитела к ВИЧ, равноценные ИФА, могут быть проведены без использования специального оборудования и высококвалифицированного персонала. Подобные тесты считаются быстрыми, если их проведение требует не более 10 мин, и признаются простыми, если выполняются за более продолжительное время. Существует четыре типа

подобных тестов, использующих принцип хроматографии (агглютинационный, чрезмембранный, с разделительной мембраной и метод глубокого укола). Появление четко видимого пятна или полосы при большинстве этих тестов указывает на положительный результат. Многие из таких тестов проводятся с использованием внутреннего контроля, облегчающего трактовку теста. Тестовый набор относительно дорог (1–2 долл. США за каждый отдельный тест).

Тесты без использования плазмы или сыворотки крови

Тесты являются более доступными при использовании цельной крови, высушенной капли крови, слюны или мочи. Эти тесты более приемлемы для пациентов, поскольку не требуют традиционного взятия крови при венопункции. Содержание антител в указанном материале значительно ниже, чем в сыворотке или плазме крови. Данные тесты приемлемы при массовых обследованиях, но положительные результаты должны быть подтверждены, прежде чем будет поставлен диагноз в каждом отдельном случае.

6.2.2. Тесты по определению самого вируса

Первым анализом, способным обнаружить свободно циркулирующие частицы ВИЧ в плазме крови, было исследование на антиген р24 с помощью метода ИФА. Количественный метод определения РНК этого вируса в плазме крови (вирусная нагрузка), разработанный в настоящее время, существенно превосходит метод ИФА. Измерение вирусной нагрузки основано на амплификации нуклеиновых кислот вируса или на сигнале пробного связывания (так называемые тесты разветвления ДНК). Результаты выражаются числом копий вируса в 1 мл, а тесты нового поколения позволяют определить наличие даже 20–50 таких копий в 1 мл. Определение вирусной нагрузки в настоящее время стало стандартным исследованием в промышленно развитых странах при назначении антиретровирусной терапии и мониторинга ее результатов. Однако ряд факторов лимитируют использование этого метода в развивающихся странах. Среди них: дороговизна комплексного оборудования для проведения теста, необходимость наличия соответствующей лаборатории с высококвалифицированным персоналом и контроля качества.

6.2.3. Цели проведения тестирования на антитела к ВИЧ у больных туберкулезом

Существует три возможных основных цели проведения тестирования на антитела к ВИЧ у больных ТБ:

- а) лечение отдельных больных ТБ (индивидуальное тестирование на ВИЧ больных ТБ);
- б) эпидемиологический надзор (анонимное тестирование для мониторинга тенденций эпидемии);
- в) научное исследование (добровольное тестирование с целью эпидемиологических, клинических или вирусологических исследований).

6.2.4. Стратегия тестирования на антитела к ВИЧ больных туберкулезом (какие тесты использовать и когда их применять)

ВОЗ, как правило, рекомендует применять разные стратегии тестирования на ВИЧ-инфекцию в зависимости от объектов, подлежащих тестированию. Цель состоит в достижении максимальной точности при минимальных затратах. Ниже в таблице приведены различные стратегии применительно к каждой цели тестирования.

Цели, стратегии и интерпретация тестов на ВИЧ-инфекцию

Цель	Стратегия тестирования	Интерпретация результатов
Диагностика и наблюдение за отдельным пациентом	Тестирование образцов материала методом ИФА или простым/быстрым методом	1-й тест отрицательный – пациент ВИЧ-отрицательный, или тест надо повторить
		1-й тест положительный и 2-й тест положительный – пациент ВИЧ-положительный
		1-й тест положительный, а 2-й тест отрицательный → повторить оба теста
		Результаты повторных тестов по-прежнему не совпадают → повторить тестирование с другим образцом материала
Эпидемиологический надзор (в популяции с распространенностью ВИЧ-инфекции > 10%)	Тестирование образцов материала методами ИФА или простым/быстрым методом	Результаты теста отрицательные – пациент ВИЧ-отрицательный
		Результаты теста положительные – пациент ВИЧ-положительный

6.2.5. Диагностика ВИЧ-инфекции у отдельных больных туберкулезом

Связь между ВИЧ-инфекцией и туберкулезом хорошо известна значительной части населения. Поэтому больной ТБ может быть особенно насторожен в отношении одновременного заражения ВИЧ-инфекцией. Следовательно, очень важно изыскивать возможности и предлагать больным ТБ проходить консультирование и добровольное тестирование на ВИЧ-инфекцию. Это обеспечивает следующие преимущества:

- а) пациент может пожелать использовать шанс для определения своего ВИЧ-статуса;
- б) создаются условия для лучшей диагностики и лечения других ВИЧ-ассоциированных заболеваний;
- в) можно избежать применения препаратов, создающих высокий риск побочных эффектов;
- г) более частое использование презервативов и снижение трансмиссии ВИЧ-инфекции;
- д) возможность проведения химиопрофилактики котримоксазолом для предотвращения оппортунистических инфекций и снижения смертности;
- е) возможность проведения антиретровирусной терапии (АРТ) по поводу ВИЧ-инфекции;
- ж) возможность консультировать пациентов и их родственников по поводу ВИЧ-инфекции и по ее прогнозу;
- з) возможность дать советы пациенту и его родственникам в отношении мер профилактики дальнейшей передачи ВИЧ-инфекции.

Желательно в один и тот же день проводить также тестирование с использованием наборов для быстрого метода, так как это снизит число посещений консультационных и тестирующих на ВИЧ-инфекцию центров. Конфиденциальность является следующим важным для клиентов фактором.

ПРИМЕЧАНИЕ

Противотуберкулезная химиотерапия остается одинаковой у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных ТБ. Единственным исключением является отказ от использования тиацетазона у ВИЧ-положительных больных из-за повышенной опасности тяжелых и нередко смертельных осложнений со стороны кожи.

Политика принудительного тестирования больных ТБ на ВИЧ-инфекцию (даже при наличии соответствующей законодательной базы) может привести к отрицательным последствиям. Результаты проведения подобной политики могут быть следующими:

- а) больные перестанут обращаться за медицинской помощью;
- б) снизится выявление случаев заболевания в группах высокого риска;
- в) население потеряет доверие к службам здравоохранения.

6.3. КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ВОПРОСАМ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Добровольное консультирование и тестирование (ДКТ) на ВИЧ-инфекцию начинается с рекомендаций пациенту и предоставления ему возможности информированного выбора в отношении данного тестирования. Решение принадлежит исключительно самому пациенту, который должен быть убежден в конфиденциальности всей процедуры. Конфиденциальность консультации обязательна как перед, так и после тестирования на антитела к ВИЧ. Пациенты дают согласие на проведение теста, будучи подробно информированными. Это означает, что они понимают цели и возможные результаты тестирования. Кроме того, консультант оказывает пациенту моральную поддержку. Консультирование – это диалог между консультантом и пациентом.

Консультанты

Консультантом может стать после соответствующей подготовки любой человек, имеющий дело с больными и членами их семей. В качестве консультантов могут быть использованы как медицинские работники, так и представители общественности. Консультанты нуждаются в поддержке и контроле, которые повышают эффективность ДКТ. Многие медицинские работники прошли специальную подготовку в области консультирования. Они могут давать консультации по вопросам тестирования на ВИЧ-инфекцию в процессе своей повседневной работы. Врачи и другие медицинские работники обычно имеют благоприятные возможности для консультирования пациентов по вопросам тестирования на ВИЧ-инфекцию. Это объясняется тем, что у клиницистов уже сложились определенные взаимоотношения с пациентами, которые доверяют медицинским работникам.

Консультирование до тестирования

Цель этого консультирования состоит в оказании пациенту помощи в принятии осознанного решения о согласии на тестирование или об отказе от него. Человек должен знать, что означает тестирование и какое значение могут иметь полученные при этом результаты. Консультант и па-

циент, решающий вопрос о проведении тестирования, должны обсудить следующие вопросы: вероятность наличия у пациента приобретенной ВИЧ-инфекции; сведения о ВИЧ-инфекции; возможность справиться с информацией о положительном результате тестирования.

ПРИМЕЧАНИЕ

В регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции любой больной туберкулезом относится к группе высокого риска в отношении этой инфекции.

- | | |
|---|--|
| <p>а) Оценка вероятности наличия у пациента приобретенной ВИЧ-инфекции</p> | <ul style="list-style-type: none"> • многочисленные сексуальные партнеры • секс с работницами коммерческого секса • у мужчин – секс с мужчинами • повреждения кожи нестерильными иглами (например, скарификация, татуировка) • переливание крови в анамнезе • внутривенное введение наркотиков • сексуальный партнер/супруг относится к группе риска |
| <p>б) Оценка уровня знаний в отношении ВИЧ-инфекции</p> | <ul style="list-style-type: none"> • что дает проведение тестирования и его значение? • как происходит передача ВИЧ-инфекции? • что такое поведение высокого риска? |
| <p>в) Оценка способности справиться с результатами тестирования</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ожидаемая реакция пациента на результаты тестирования • кто окажет психологическую поддержку пациенту? • возможное воздействие положительного результата тестирования на: <ul style="list-style-type: none"> – взаимоотношения; – социальный статус (например, сохранение рабочего места); – состояние здоровья в последующем. |

Консультирование после тестирования

Результаты тестирования на ВИЧ-инфекцию определяют содержание последующей консультации. Цель этой консультации состоит в обсуждении с пациентом полученного результата, сообщении ему дополнительной информации, оказании психологической поддержки, а также в ориентировании его на безопасное сексуальное поведение в будущем. Всегда необходимо гарантировать конфиденциальность. Обсуждайте све-

дения о результатах тестирования открыто и дружелюбно. Положительные результаты тестирования на ВИЧ-инфекцию у пациентов вызывают характерные реакции, которые в разное время могут проявляться как шок, гнев, чувство вины, глубокое горе и депрессия. Такие пациенты нуждаются в постоянной поддержке.

Вопросы для обсуждения при отрицательных результатах теста на ВИЧ-инфекцию

- Если пациент недавно попал в группу с поведением высокого риска заражения, то он может проходить период инкубации ВИЧ-инфекции (т. е. тест будет отрицательным из-за «периода окна»).
- Рекомендации избегать опасного сексуального поведения.
- Ведение здорового образа жизни.

Вопросы для обсуждения при положительных результатах теста на ВИЧ-инфекцию

- Общие правила здорового образа жизни (правильное питание, баланс между отдыхом и физической нагрузкой, профилактика инфекций, контроль за симптомами других ВИЧ-ассоциированных заболеваний).
- Предупреждение беременности.
- Настороженность в отношении возможного побочного действия противотуберкулезных препаратов.
- Положительные результаты теста становятся начальным пунктом медицинских мероприятий по поводу заболеваний, обусловленных ВИЧ-инфекцией, по химиопрофилактике оппортунистических инфекций и по возможности антиретровирусной терапии.
- Безопасное сексуальное поведение.
- Исключение возможности донорства крови или органов.
- Реакция больного на ознакомление с результатами тестирования.
- Эмоциональная и психологическая поддержка пациента.
- Как информировать друзей, семью и сексуальных партнеров.
- Консультирование партнера (партнеров) при возможности.
- При соответствующей возможности направление пациента в социальные службы и в группы поддержки по месту жительства.
- Социальные аспекты, например занятость, страховка.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

UNAIDS policy on HIV testing and counselling. Geneva, Joint UN Programme on HIV/AIDS, 1997.

UNAIDS Technical Update. HIV testing methods. Joint UN Programme on HIV/AIDS, Geneva, 1997, UNAIDS Best Practice Collection.

Joint UN Programme on HIV/AIDS, World Health Organization. *Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera*. Report 11. Geneva, 1999. WHO/BTS/99.1; UNAIDS/99.5.

UNAIDS Technical Update. *Voluntary counselling and testing (VCT)*. Geneva, 2000, Joint UN Programme on HIV/AIDS, Best Practice Collection.

Volberding PA. HIV quantification: clinical applications. *Lancet*, 1996, 347: 71-73.

World Health Organization. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly epidemiological record*, 1997, 72: 81-83.

World Health Organization. The importance of simple and rapid tests in HIV diagnostics: WHO recommendations. *Weekly epidemiological record*, 1998, 73: 321-328.

World Health Organization. *Increasing access to knowledge of HIV status: conclusions of a WHO consultation*. 3-4 December 2001, WHO/HIV/2002.09.

World Health Organization. *Testing and counselling*. Geneva, 2002 <http://www.who.int/hiv/topics/vct/testing> (accessed 8 May 2003).

7.1. Клиническое распознавание ВИЧ-инфекции у детей, больных туберкулезом

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей могут быть многообразными. Часто эти проявления оказываются неспецифическими для ВИЧ-инфекции. Например, похудание, лихорадка и кашель наблюдаются у всех больных ТБ как при наличии ВИЧ-инфекции, так и без нее. Поэтому диагностика ВИЧ-инфекции у детей по клиническим признакам затруднительна.

ПРИМЕЧАНИЕ

Здоровье родителей может быть важным ключевым моментом при диагностике ВИЧ-инфекции у их детей. Опросите родителей о состоянии их здоровья. Иногда родители знают о наличии у них ВИЧ-инфекции.

ВОЗ разработала систему стадий клинических проявлений ВИЧ-инфекции и связанных с этой инфекцией заболеваний (см. главу 1). Основной областью ее применения является прогноз и решение вопроса о начале антиретровирусной терапии. Признаки ВИЧ/СПИДа у детей, особенно в развивающихся странах, остаются преимущественно неспецифическими из-за широкой распространенности недостаточности питания у детей, а также в связи с эндемичностью туберкулезной инфекции. Тяжелые нарушения питания и истощение у детей школьного возраста или у детей из хорошо обеспеченных семей нельзя объяснить просто недостаточным кормлением. Подобное состояние должно вызывать предположение о наличии заболевания, например ВИЧ-инфекции, туберкулеза или их обоих. Таблица, приведенная ниже, содержит перечень клинических признаков, вызывающих подозрение на ВИЧ-инфекцию. Многие из них более специфичны, чем предложенные ВОЗ в системе стадий клинических проявлений, но и менее чувствительны. Другими словами, наличие конкретного признака вызывает серьезное подозрение на присутствие ВИЧ-инфекции, но у многих детей наличие этой инфекции возможно и без данного признака. Интерпретация клинической симптоматики также зависит от локальных проявлений заболевания. Например, увеличение селезенки, обычно сопутствующее малярии, распространенной в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, в этом регионе не может рассматриваться как признак, специфичный для ВИЧ-инфекции.

Клинические признаки, подозрительные на ВИЧ-инфекцию у детей

Широко распространенные	остановка в развитии у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, в возрасте до 6 мес
	повторные бактериальные инфекции
	генерализованное и симметричное увеличение лимфатических узлов
	распространенный кандидоз полости рта и глотки
	гнойный средний отит у ребенка, находящегося на грудном вскармливании
	генерализованные высыпания, например, зудящая папулезная сыпь, распространенное поражение контактиозным моллюском
	распространенные грибковые поражения кожи, ногтей и волосистой части головы
	двустороннее увеличение и уплотнение околоушных желез
	утолщение фаланг пальцев
	увеличение и уплотнение печени без видимой причины
Менее распространенные	увеличение селезенки (в немалярийных регионах)
	персистирующая тяжелая анемия
	рецидивирующие абсцессы или глубокие некрозы тканей
	рецидивирующий простой герпес
	саркома Капоши
	опоясывающий лишай, охватывающий более двух дерматомов
задержка развития	
приобретенная ректовагинальная фистула	

Многие из указанных признаков весьма характерны для ВИЧ-инфекции. Однако ни один из них не является достаточным для постановки диагноза и нуждается в подтверждении посредством тестирования на ВИЧ-инфекцию.

7.2. ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ

Обычное тестирование на ВИЧ направлено на выявление антител к этому вирусу в крови. В редких случаях единственное тестирование у отдельных пациентов может оказаться недостоверным. Поэтому при диагностике ВИЧ-инфекции обычно рекомендуют проводить два дублирующих те-

ста. Диагноз ВИЧ-инфекции ставят при положительных результатах обоих тестов.

Положительные результаты теста на антитела к ВИЧ у младенцев еще не являются достоверным подтверждением наличия у них ВИЧ-инфекции. Антитела к этому вирусу способны проникать через плаценту от инфицированной матери к плоду. Поэтому к моменту появления на свет почти все младенцы, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют в своей крови антитела к ВИЧ. Однако всего около $1/3$ из них действительно инфицированы ВИЧ. Следовательно, тестирование на антитела к ВИЧ в начальном периоде не позволяет дифференцировать инфицированных детей от неинфицированных. Материнские антитела могут циркулировать в крови у неинфицированных детей до возраста 9 мес, а в отдельных случаях – обнаруживаться даже до 15 мес. Большинство инфицированных детей вырабатывают свои собственные антитела к ВИЧ. Следовательно, тест на эти антитела будет все еще положительным у ребенка старше 15 мес.

ПРИМЕЧАНИЕ

Диагноз ВИЧ-инфекции у детей в возрасте до 15 мес основывается на клинической симптоматике и на положительном результате теста на ВИЧ у матери.

7.3. КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Подозрение на ВИЧ-инфекцию у ребенка заставляет предположить наличие ВИЧ-инфекции и у других членов его семьи. Поэтому при консультировании в подобной ситуации необходимо иметь в виду проведение беседы с матерью и желательно с отцом. До последнего времени имелось очень немного возможностей лечения, которые можно было бы предложить ребенку и его родным в случае положительного результата теста на ВИЧ у ребенка. Это существенно затрудняло привлечение к тестированию. Повышение доступности антиретровирусной терапии, по всей вероятности, будет способствовать более широкому проведению тестирования на ВИЧ-инфекцию. Родители теперь чаще стремятся узнать причину заболевания своего ребенка. Перечень вопросов, которые следует обсудить со взрослыми, у которых предполагается наличие ВИЧ-инфекции, представлен в главе 6.

Консультирование до тестирования

Очень важно провести беседу с матерью перед тестированием ее ребенка на ВИЧ-инфекцию. Согласие матери необходимо перед исследованием ее крови (если ребенку менее 18 мес) или крови ребенка (если ему

более 18 мес) на ВИЧ-инфекцию. Если ребенок окажется ВИЧ-положительным, то очень велика вероятность, что именно мать была источником инфекции ребенка и сама является ВИЧ-положительной.

Следует учитывать, что может значить для матери наличие ВИЧ-инфекции у ее ребенка:

- у ее ребенка может быть неизлечимая смертельная болезнь;
- она сама может быть заражена ВИЧ;
- ВИЧ-инфекция может быть и у ее мужа;
- у любого ее будущего ребенка также может быть ВИЧ-инфекция.

В подобной ситуации женщине бывает трудно принять решение о тестировании на ВИЧ-инфекцию. Ей потребуется определенное время и моральная поддержка, чтобы осознать положительные и отрицательные аспекты тестирования. Основное преимущество информированности о собственной ВИЧ-позитивности состоит в возможности планировать свое будущее. С другой стороны, она может бояться, что муж избежит ее или бросит, если она расскажет ему о своей инфицированности ВИЧ. Она может также полагать, что при положительных результатах теста на ВИЧ у ее ребенка медицинские работники не будут оказывать ему хорошую медицинскую помощь.

ПРИМЕЧАНИЕ

Возможно, матери удобнее приходить на претестовую консультацию вместе с мужем. Женщине обычно бывает легче сказать своему мужу, что она может быть инфицированной ВИЧ, чем потом сообщить ему, что она действительно инфицирована ВИЧ.

Консультирование после тестирования

Глава 6 содержит перечень вопросов, которые следует обсудить с человеком, оказавшимся ВИЧ-положительным по результатам тестирования. Ряд особых вопросов возникают при беседе с матерью, у которой выявлены положительные результаты тестов на ВИЧ. Это, прежде всего, плохой прогноз для ребенка и риск развития ВИЧ-инфекции у ее будущих детей. Около 1/3 всех детей, родившихся у ВИЧ-положительных женщин, также оказываются ВИЧ-инфицированными (при отсутствии мероприятий, направленных на предотвращение трансмиссии инфекции от матери к плоду).

При консультировании женщины, вскармливающей ребенка грудью или недавно родившей, очень важно обсудить с ней проблемы грудного вскармливания. Существует определенный риск переноса ВИЧ с материн-

ским молоком. Однако во многих развивающихся странах грудное вскармливание безопаснее, чем искусственное. Например, ребенок от ВИЧ-положительной матери, проживающий в условиях, где отсутствует чистая вода, подвержен опасности умереть от диареи в гораздо большей степени, чем от СПИДа, в случае вскармливания грудью.

Важно не упускать из внимания профилактику ПЦП котримоксазолом. Опасность ее развития особенно велика у младенцев, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Именно ПЦП является частой причиной смерти ВИЧ-положительных младенцев, особенно в возрасте до 6 мес. Рекомендуемая суточная доза котримоксазола для профилактики ПЦП равна 150 мг триметоприма (ТМП) / 750 мг сульфаметоксазола (СМЗ) в расчете на 1 м² 3 раза в неделю. Таким образом, подходящая доза для ребенка 2–6 мес (обычно с массой тела 3–6 кг) будет равна 40 мг ТМП / 200 мг СМЗ в сутки 3 раза в неделю. Если котримоксазол доступен только в готовых таблетках (80 мг ТМП / 400 мг СМЗ), то назначают по половине таблетки по понедельникам, средам и пятницам.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

Lepage P, Spira R, Kalibala S, et al. Care of human immunodeficiency virus infected children in developing countries. *The pediatric infectious disease journal*, 1998, 17: 581–586.

Marum LH, Tindyebwa D, Gibb D. Care of children with HIV infection and AIDS in Africa. *AIDS*, 1997, 11 (Supplement B): S125–S134.

Joint UN Programme on HIV/AIDS. *Provisional WHO/UNAIDS Secretariat recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa*. Geneva, 2000. (Available at <http://www.unaids.org>).

Temmerman M, Ndinya-Achola J, Ambani J, Piot P. The right not to know HIV test results. *Lancet*, 1995, 345: 969–970.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, *AIDS epidemic update: December 2002*. Geneva.

World Health Organization, *Counselling for HIV/AIDS: a key to caring*. Geneva, 1995.

World Health Organization, *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach*. Geneva, 2002 (includes a clinical staging system for HIV and HIV-related disease).

**8.1. СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
СЛУЧАЯ ТУБЕРКУЛЕЗА****8.1.1. Введение**

Постановка больного диагноза ТБ означает, что у него наблюдаются симптомы ТБ вследствие поражения, вызванного *M. tuberculosis*. Однако необходимо дать характеристику данного заболевания. Очень важно сделать это до начала лечения больного. Мы используем стандартизованные характеристики ТБ. Это означает, что, когда мы говорим об определенном типе ТБ, все мы имеем в виду одно и то же.

Лицо с подозрением на ТБ – это любой индивид с симптомами и признаками, сходными с проявлениями ТБ, особенно с длительным кашлем.

Случай ТБ – больной, у которого ТБ подтвержден данными бактериологических исследований или диагностирован клиницистом.

Примечание: любой человек, получающий противотуберкулезное лечение, должен быть зарегистрирован.

Определенный случай ТБ – больной, у которого микобактерии ТБ были выявлены методом посева культуры. (В странах, где культуральные исследования рутинно не проводятся, пациент с положительными результатами двух бактериоскопических исследований на КУМ также считается «определенным случаем» ТБ.)

8.1.2. Вопросы и ответы о характеристике случая туберкулеза

Для чего необходима характеристика случая? Это сделано с двумя целями:

- а) для определения схемы лечения;
- б) для регистрации больных и отчетности (см. главу 2).

Почему характеристика случая определяет схему лечения больного? Это сделано по трем причинам:

- а) для идентификации приоритетных случаев;
- б) для наиболее рационального использования имеющихся средств (путем их расходования на приоритетные случаи);

- в) для того, чтобы свести к минимуму возможные побочные реакции у больных (благодаря использованию наиболее интенсивных схем лечения только в особых случаях).

На чем основывается характеристика случая? Ее определяют 4 фактора:

- а) локализация ТБ;
- б) результат бактериоскопического исследования мокроты;
- в) факт проведения противотуберкулезного лечения ранее;
- г) тяжесть заболевания ТБ.

ПРИМЕЧАНИЕ

Обязательно спросите впервые выявленного больного ТБ, не получал ли он когда-либо ранее противотуберкулезную терапию.

Далее в таблице приведены критерии, на основании которых дается характеристика случая и обсуждается значение каждого из них.

Критерии, используемые в характеристике случая	Значение
Локализация ТБ	Регистрация и отчетность
Результаты исследования мокроты на КУМ	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимость первоочередной диагностики больных ТБ с положительными результатами бактериоскопии мокроты с бактериовыделением (поскольку именно эти больные являются источниками инфекции) • При хорошей работе НПТ не менее 50% от общего числа впервые выявленных больных ТБ должны составлять больные с положительными результатами бактериоскопии мокроты с бактериовыделением • Регистрация и отчетность (мониторинг бактериологического излечения больного можно проводить только у больных этой группы)
Преыдущее лечение ТБ	Если ранее леченные больные продолжают выделять микобактерии ТБ с мокротой, то высок риск наличия резистентных форм ТБ, поэтому лечение этих больных проводят по другим более интенсивным схемам
Тяжесть заболевания ТБ	Большинство авторов рекомендуют у больных некавернозным ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты без бактериовыделения (ВИЧ-отрицательных) использовать менее интенсивные схемы лечения

8.1.3. Характеристика случая на основании локализации патологического процесса и результатов бактериоскопии мокроты

ТБ легких – больные с бактериовыделением, подтвержденным бактериоскопией мокроты (ТБ легких +)

Не менее двух положительных анализов мокроты на КУМ

или

однократное выявление КУМ при бактериоскопии мокроты и рентгенологические изменения, характерные для активного туберкулезного процесса,

или

однократное выявление КУМ при бактериоскопии и положительный результат культурального исследования на *M. tuberculosis*.

ТБ легких – больные без бактериовыделения (отрицательный результат бактериоскопии мокроты) (ТБ легких –)

Случай ТБ легких, не соответствующий вышеуказанному определению больных с бактериовыделением.

Для того чтобы соответствовать хорошей клинической практике, диагностические критерии должны включать:

не менее трех отрицательных результатов бактериоскопии мокроты на КУМ

и

отсутствие эффекта при лечении антибиотиками широкого спектра действия,

и

рентгенологические изменения, характерные для активного туберкулезного процесса,

и

решение клинициста использовать полный курс противотуберкулезной химиотерапии.

Внелегочный ТБ

Туберкулез других органов, кроме легких: например, плевры, лимфатических узлов, брюшной полости, мочеполовых органов, кожи, суставов, костей, мозговых оболочек. Диагноз основывается на одном положительном культуральном исследовании, гистологическом исследовании или на явных клинических признаках активного внелегочного ТБ, после чего клиницист принимает решение провести полный курс противотуберкулезного лечения. Если у больного диагностирован как ТБ легких, так и внелегочный туберкулез, его следует классифицировать как случай ТБ легких.

ПРИМЕЧАНИЕ

Следующие формы ТБ являются внелегочными: туберкулезный плеврит (плевра не является частью легких); милиарный ТБ (это генерализованная форма, не ограничивающаяся только легкими).

8.1.4. Характеристика больного туберкулезом для целей регистрации***Впервые выявленный***

Больной ТБ, который никогда ранее не получал противотуберкулезные препараты или получал их не более 1 мес.

Рецидив

Больной ТБ, который:

- а) получал ранее лечение и считался излеченным и
- б) у которого вновь выявлен ТБ с бактериовыделением (подтвержденный бактериоскопией или посевом культуры).

Лечение после неудачи

Больной, который начал получать повторное лечение после неудачи предыдущего.

Повторное лечение после его прекращения

Больной ТБ с бактериовыделением, который возобновил лечение после перерыва более 2 мес.

Перерегистрация

Больной ТБ, который был зарегистрирован и получал лечение в одном районе и продолжает лечение в другом.

Другие случаи

Случаи ТБ, которые не укладываются ни в одну из ранее перечисленных групп, например больные с хронически текущим ТБ (больные ТБ, у которых результаты бактериоскопии мокроты остаются положительными после проведения полного курса повторного лечения).

8.2. СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КАТЕГОРИИ

На основе приведенных характеристик каждый больной ТБ (взрослый или ребенок) может быть отнесен к одной из четырех лечебных катего-

рий, которые приведены далее в порядке их актуальности для лечения по определенной схеме. Ниже в таблице показано, какие больные относятся к какой категории.

Диагностические категории ТБ	Больные
Категория I	<ul style="list-style-type: none"> • впервые выявленные больные ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты с бактериовыделением • впервые выявленные больные ТБ легких с отрицательными результатами бактериоскопии, но обширным вовлечением в процесс паренхимы легких • впервые выявленные больные с тяжелыми формами внелегочного ТБ • больные с тяжелыми формами ТБ легких и сопутствующей ВИЧ-инфекцией
Категория II	<ul style="list-style-type: none"> • леченные ранее больные ТБ легких с положительным результатом микроскопии мокроты: рецидивы, повторное лечение после его прекращения, лечение после неудачи
Категория III	<ul style="list-style-type: none"> • впервые выявленные больные ТБ с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты без бактериовыделения с ограниченным поражением паренхимы легких, ВИЧ-отрицательные • больные внелегочным ТБ (более легкие формы), ВИЧ-отрицательные
Категория IV	<ul style="list-style-type: none"> • больные с хронически текущим ТБ и МЛУ-ТБ

Ниже в таблице приведен перечень тяжелых и более легких форм внелегочного ТБ.

Тяжелые формы внелегочного ТБ	Более легкие формы внелегочного ТБ
Менингит	Лимфаденит
Милиарный ТБ	Плеврит (односторонний)
Перикардит	Костный ТБ (кроме ТБ позвоночника)
Перитонит	ТБ периферических суставов
Двухсторонний или обширный плеврит	ТБ надпочечников
ТБ позвоночника	
ТБ кишечника	
ТБ мочеполовой системы	

Дети

Обычно дети и подростки соответствуют III категории. Случаи ТБ легких у детей почти всегда классифицируют как ТБ без бактериовыделения (хотя в действительности препараты мокроты просто не исследуют, так как дети ее редко откашливают). У молодых людей, инфицированных в подростковом возрасте, может развиться первичный ТБ. Обычно в таких случаях обнаруживают плеврит или небольшие очаги в паренхиме легких. В одном из наблюдений ТБ легких развился у 25% нелеченных подростков с плевритом.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

World Health Organization. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes*. Third edition. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Management of tuberculosis. A guide for low-income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998 (WHO/TB/98.253).

World Health Organization. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5 (3): 213–215.

9.1. ВВЕДЕНИЕ**Цели лечения противотуберкулезными препаратами**

1. Вылечить больного ТБ.
2. Предупредить летальный исход от активного ТБ или его поздних осложнений.
3. Предупредить рецидив ТБ.
4. Предотвратить развитие лекарственной устойчивости.
5. Уменьшить передачу возбудителя ТБ.

ПРИМЕЧАНИЕ

Правильно проведенное лечение противотуберкулезными препаратами позволит решить эти задачи.

Эффективное лечение противотуберкулезными препаратами – это правильно проведенный курс химиотерапии

Уже более ста лет известно, что возбудителем ТБ являются *M. tuberculosis*. Эффективные противотуберкулезные препараты имеются в нашем распоряжении более 50 лет. Однако проблема борьбы с туберкулезом, стоящая перед медицинскими работниками всего мира, сейчас более актуальна, чем раньше. Почему? Проблема заключается не в отсутствии эффективного противотуберкулезного лечения. Правильно проведенный краткосрочный курс химиотерапии (ККХ) позволяет решить задачи излечения большинства больных активным ТБ. Проблема состоит в сложности решения организационного вопроса: как добиться оптимального применения курса химиотерапии. Ответ на этот вопрос может дать правильно функционирующая программа борьбы с ТБ. В главе 2 описаны организационные аспекты эффективной национальной программы борьбы с ТБ (НПТ).

Стандартизованные схемы лечения больных туберкулезом

Существует множество различных схем лечения больных ТБ. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (МСТБЛ) рекомендуют использовать стандартные схемы лечения больных ТБ. Национальная программа борьбы с ТБ дает рекомендации по использованию конкретных схем противотуберкулезной химиотерапии в вашей стране. При правильном применении эти стандартные схемы лечения позволяют решить все перечисленные выше задачи противотуберкулезной химиотерапии. Эти схемы лечения вполне приемлемы

с экономической точки зрения. По мнению экспертов Всемирного банка, ККХ является одним из наиболее эффективных медицинских мероприятий. Доступность лекарственных средств во всемирном масштабе (Global Drug Facility, GDF) – это механизм бесперебойной доступности качественных противотуберкулезных средств по низким ценам (<http://stoptb.GDF>).

Основные противотуберкулезные препараты

Ниже в таблице перечислены основные противотуберкулезные препараты – препараты первого ряда, а также приведены сведения о механизме их действия, активности и рекомендуемых дозах. Для взрослых и детей дозы одинаковы.

Основные противотуберкулезные препараты (сокращения)	Механизм действия	Активность	Рекомендуемые дозы (в мг на 1 кг массы тела)	
			ежедневный прием	прерывистое лечение (три раза в неделю)
Изониазид (H)	Бактерицидный	Высокая	5	10
Рифампицин (R)	Бактерицидный	Высокая	10	10
Пиразинамид (Z)	Бактерицидный	Низкая	25	35
Стрептомицин (S)	Бактерицидный	Низкая	15	15
Этамбутол (E)	Бактериостатический	Низкая	15	(30)
Тиоацетазон (T)	Бактериостатический	Низкая	2,5	Не применяется

Состав и комбинации препаратов, имеющих на фармацевтическом рынке, могут варьироваться, поэтому следуйте методическим рекомендациям НПТ.

Прерывистое лечение

Тиоацетазон – единственный основной противотуберкулезный препарат, который не эффективен при лечении по прерывистой схеме. В любом случае ВИЧ-инфицированные или с подозрением на ВИЧ пациенты не должны принимать тиоацетазон. Не доказана эффективность этамбутола при лечении по прерывистой схеме.

Теоацетазон

В некоторых странах все еще применяют теоацетазон (обычно в сочетании с изониазидом) в фазе продолжения лечения. ВОЗ не рекомендует употребление теоацетазона из-за риска высокой токсичности, особенно у ВИЧ-инфицированных. Вместо теоацетазона следует применять этамбутол, особенно в районах, где распространена ВИЧ-инфекция. Становится легче мобилизовывать ресурсы для замены теоацетазона на этамбутол. Стоимость рифампицина снижается. Также GDF в настоящее время создает дешевые, качественные противотуберкулезные препараты, доступные все в большем числе стран.

Если теоацетазон все еще используется, необходимо предупреждать пациентов о возможности тяжелых кожных реакций. Посоветуйте пациентам прекратить прием теоацетазона и обратиться в учреждение здравоохранения при появлении зуда или кожных высыпаний.

9.2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Представьте себе популяцию туберкулезных микобактерий в организме больного ТБ. Эта популяция состоит из следующих групп:

- а) метаболически активные, постоянно размножающиеся микобактерии в кавернах;
- б) микобактерии внутри клеток, например в макрофагах;
- в) частично дремлющие (персистирующие) микобактерии с изредка усиливающимися метаболическими процессами;
- г) дремлющие микобактерии, которые могут терять жизнеспособность и погибать.

Различные противотуберкулезные препараты обладают активностью против микобактерий разных групп.

ПРИМЕЧАНИЕ

Длительность лечения противотуберкулезными препаратами велика, так как трудно уничтожить персистирующие микобактерии.

Бактерицидные препараты

Изониазид вызывает гибель 90% микобактерий ТБ уже в первые несколько дней лечения. Этот препарат наиболее активен против метаболически активных, постоянно размножающихся микобактерий.

Рифампицин может убивать частично дремлющие (персистирующие) микобактерии, против которых изониазид не активен.

Пиразинамид может убивать микобактерии в кислой среде внутри клеток, например в макрофагах.

Стерилизующее действие

Под стерилизующим действием понимают полное уничтожение микобактерий. Труднее всего убить персистирующие формы микобактерий. Цель их уничтожения – предупреждение рецидива ТБ. Наиболее эффективным стерилизующим препаратом является рифампицин. Его эффективность делает возможной **краткосрочный** курс химиотерапии. Пиразинамид также является хорошим стерилизующим средством, так как он вызывает гибель микобактерий, расположенных внутри клеток.

Предупреждение лекарственной устойчивости

Представьте себе популяцию туберкулезных микобактерий, которые никогда раньше не «встречались» с противотуберкулезными препаратами. В этой популяции будет находиться небольшое количество мутантных микроорганизмов с естественной резистентностью к лекарствам. В присутствии противотуберкулезных препаратов эти устойчивые микроорганизмы будут размножаться и в дальнейшем заменят все чувствительные к лекарствам микобактерии ТБ, если:

- а) лечение будет проводиться несоответствующей комбинацией противотуберкулезных препаратов;
- б) не будут соблюдаться схемы противотуберкулезной терапии.

Изониазид и рифампицин являются наиболее эффективными препаратами в предупреждении резистентности к другим противотуберкулезным средствам. Менее эффективны стрептомицин и этамбутол.

9.3. СХЕМЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Схемы лечения предусматривают две фазы противотуберкулезной терапии – начальную (интенсивную) фазу лечения и фазу продолжения лечения. Начальная фаза предназначена для быстрого уничтожения активно размножающихся бактерий и полудремлющих бактерий. Это подразумевает короткий период инфицирования. В фазе продолжения лечения уничтожаются бактерии, продолжающие размножаться. Эта фаза сокращает неудачи лечения и рецидивы инфекции. Принципы лечения ТБ у взрослых и детей одинаковы.

9.3.1. Впервые выявленные случаи

Начальная фаза (2 мес)

Во время начальной фазы происходит быстрая гибель микобактерий туберкулеза. Заразный больной перестает представлять опасность как источник инфекции в течение 2 нед. Исчезают или ослабевают симптомы болезни. Через 2 мес у большинства бациллярных больных ТБ легких микобактерии ТБ исчезают из мокроты. В начальной фазе терапии существенное значение имеет проведение лечения под непосредственным наблюдением (DOT), которое позволяет гарантировать прием больным каждой дозы препаратов. Таким образом удастся предупредить выработку лекарственной устойчивости к рифампицину. Риск развития лекарственной устойчивости выше именно на ранних стадиях лечения противотуберкулезными препаратами, когда количество возбудителей в организме больного еще велико.

Фаза продолжения лечения (4–6 мес)

Риск развития лекарственной устойчивости в фазе продолжения лечения ниже, так как в это время количество микобактерий туберкулеза в организме больного уменьшается, поэтому необходимо использовать меньшее количество противотуберкулезных препаратов. Однако больной должен принимать их в течение долгого периода. Эти препараты удаляют из организма больного оставшиеся микобактерии ТБ. Уничтожение персистирующих возбудителей предупреждает развитие рецидива после окончания курса терапии. DOT является идеальным подходом к терапии в случаях, когда больной в фазе продолжения лечения получает рифампицин. Если из-за специфики местных условий невозможно проводить лечение под непосредственным наблюдением, следует осуществлять контроль за ходом лечения с максимально возможной частотой, например еженедельно.

В фазе продолжения лечения больному, который принимает препараты самостоятельно, обычно выдают запас лекарств на месяц, если противотуберкулезная терапия осуществляется без рифампицина.

9.3.2. Повторное лечение

Начальная фаза терапии продолжается 3 мес, если лечение проводят под непосредственным наблюдением. Фаза продолжения лечения продолжается 5 мес, при этом необходимо контролировать прием больным лекарств.

9.3.3. Стандартный шифр для обозначения схем лечения

Для обозначения схем лечения используют стандартный шифр. Для каждого противотуберкулезного препарата используют сокращенное название (см. таблицу на с. 120). Курс лечения включает две фазы. Цифра, стоящая в начале шифра, показывает продолжительность этой фазы в месяцах. Цифра в нижнем индексе после буквы (например, 3) обозначает, сколько раз в течение недели больной должен принимать этот препарат. Если после буквы нет цифры в нижнем индексе, то это показывает, что больному необходимо принимать данное лекарство ежедневно. Альтернативный препарат (или препараты) обозначают буквой (или буквами) в скобках.

Примеры:

2SHRZ/6HE. Это обычная схема лечения.

Начальная фаза обозначена **2SHRZ**. Продолжительность фазы – 2 мес. Больной принимает препараты ежедневно (после букв нет цифр в нижнем индексе); лечение проводят стрептомицином (S), изониазидом (H), рифампицином (R) и пиразинамидом (Z).

Фаза продолжения лечения обозначена **6HE**. Продолжительность этой фазы – 6 мес. Лечение проводят изониазидом (H) и этамбутолом (E); препараты принимают ежедневно.

2SHRZ/4H₃R₃. В некоторых странах имеется достаточно средств, чтобы во время фазы продолжения лечения использовать рифампицин, как и в начальной фазе лечения.

Начальную фазу (2SHRZ) проводят так же, как и в первом примере.

Фаза продолжения лечения обозначена **4H₃R₃**. Следовательно, продолжительность этой фазы – 4 мес, лечение проводят изониазидом (H) и рифампицином (R); препараты принимают 3 раза в неделю (после букв есть цифра 3 в нижнем индексе).

9.3.4. Рекомендуемые схемы лечения

Существует несколько возможных схем лечения больных ТБ. Рекомендуемая схема зависит от категории, к которой относится данный больной (см. главу 8). В таблице ниже перечислены возможные альтернативные схемы лечения для больных каждой категории. Для лечения больных используйте схемы, рекомендуемые НПТ вашей страны. Посмотрите методические рекомендации НПТ.

Рекомендуемые схемы лечения для больных каждой категории
(World Health Organization. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes, Third edition.* Geneva, 2003) (WHO/CDS/TB/2003.313)

Диагностическая категория	Больные ТБ	Схемы лечения больных ТБ	
		начальная фаза (ежедневно или три раза в неделю) ^а	фаза продолжения лечения (ежедневно или три раза в неделю) ^а
I	Впервые выявленные больные ТБ с бактериовыделением (положительный результат микроскопии) Впервые выявленные больные с ТБ легких без бактериовыделения (отрицательный результат микроскопии) со значительным вовлечением паренхимы Тяжелые формы сопутствующей ВИЧ-инфекции или внелегочного ТБ	2HRZE^б	4HR (или 6HE ежедневно^б)
II	Ранее леченые больные ТБ легких с бактериовыделением – рецидив – повторное лечение после его прекращения – неудача лечения ^г	2HRZES/ 1HRZE	5HRE
III	Впервые выявленные больные ТБ легких без бактериовыделения (отрицательный результат микроскопии) (не входящие в категорию I) Менее тяжелые формы внелегочного ТБ	2HRZE^а	4HR (или 6HE ежедневно^б)

Диагностическая категория	Больные ТБ	Схемы лечения больных ТБ	
		начальная фаза (ежедневно или три раза в неделю) ^а	фаза продолжения лечения (ежедневно или три раза в неделю) ^а
IV	Хронические случаи и МЛУ-ТБ (после курса лечения под наблюдением бактериовыделение сохраняется) ^е	Для этой категории рекомендуются специальные индивидуальные или стандартизованные схемы лечения (см. главу 5 «Рекомендаций ВОЗ по лечению ТБ»)	

- ^а Непосредственное наблюдение за приемом лекарственных средств требуется в начальной фазе лечения больных с положительным результатом бактериоскопии; и всегда, если используется рифампицин.
- ^б Стрептомицин может использоваться вместо этамбутола. При туберкулезном менингите этамбутол должен быть заменен на стрептомицин.
- ^в Эта схема может ассоциироваться с более высоким показателем неудач или прекращения лечения по сравнению с 6-месячной схемой приема рифампицина в фазе продолжения лечения (см. последние Рекомендации ВОЗ по лечению ТБ, раздел 4.8.).
- ^г По возможности следует проводить тесты чувствительности к лекарственным средствам до назначения лечения по категории II в случае неудач. Пациентам с доказанной МЛУ-ТБ рекомендуется использовать схемы категории IV (см. последние Рекомендации ВОЗ по лечению ТБ, глава 5).
- ^а Этамбутол можно не использовать во время начальной фазы для лечения пациентов с некавернозным ТБ с отрицательным результатом бактериоскопии, не инфицированных ВИЧ; пациентов, инфицированных лекарственно-устойчивыми микобактериями, а также маленьких детей с первичным ТБ.
- ^е Контакты пациентов с культурально доказанным МЛУ-ТБ следует привлекать для раннего культурального исследования и исследования на чувствительность возбудителя.

Некоторые эксперты рекомендуют фазу продолжения лечения у больных, относящихся к I категории, увеличить до 7 мес с ежедневным приемом изониазида и рифампицина (7HR) при следующих формах ТБ: туберкулезный менингит, милиарный ТБ, ТБ позвоночника с неврологическими осложнениями.

Препараты, содержащие комбинации фиксированных доз (КФД), следует рекомендовать при их наличии, особенно в схемах, использующих рифампицин в фазе продолжения лечения, или при неполной гарантии непосредственного наблюдения.

9.3.5. Применение стрептомицина в районах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции

- В странах с высокой распространенностью ТБ/ВИЧ-инфекции медицинские учреждения нередко переполнены больными ТБ. Чрезмерная нагрузка медицинского персонала, слабая мотивация и недостаточные ресурсы могут привести к нарушениям правил стерилизации игл и шприцев, используемых для введения стрептомицина. В такой ситуации возникает риск нозокомиальной передачи больным ВИЧ и возбудителей других болезней, передающихся через кровь.
- У ВИЧ-инфицированных больных ТБ с гипотрофией инъекции стрептомицина очень болезненны.
- В настоящее время многие НПТ рекомендуют вместо стрептомицина использовать этамбутол.

9.3.6. Использование противотуберкулезных препаратов у детей

Схемы лечения и дозы препаратов в мг на 1 кг массы тела одинаковы для взрослых и детей. Дети обычно очень хорошо переносят противотуберкулезные средства, и серьезные побочные реакции встречаются редко. Не назначайте тиацетазон ВИЧ-инфицированным детям. Этамбутол безопасен даже при использовании у детей, которые еще слишком малы, чтобы рассказать о побочных эффектах со стороны зрения, но рекомендуемые дозы превышать не следует. Так как противотуберкулезные средства редко имеются в форме сиропа, детям следует давать часть таблетки в соответствии с массой тела.

Персоналу медицинского учреждения следует назначить ответственного за проведение лечения ребенка. Обычно, но не всегда, это бывает мать ребенка. Если ребенок инфицирован ВИЧ, родитель обычно тоже болен. Если родитель умирает до того, как ребенок завершает лечение, это обычно вызывает социальное перемещение последнего. Например, семья может отправить ребенка из города в деревню к другим родственникам. Это может привести к невыполнению схемы лечения и плохим результатам. Персонал медицинского учреждения должен знать семью пациента и социальные условия его жизни и, если необходимо, обеспечить перевод противотуберкулезной терапии за пациентом в другое место.

Почему в начальной фазе лечения используют 4 препарата?

- * В некоторых странах очень часто встречается начальная (первичная) устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам.
- * Лечение только тремя препаратами резко увеличивает риск появления устойчивых мутантов. Это наиболее вероятно у больных, в организме которых находится большое количество микобактерий туберкулеза, например у больных кавернозным ТБ легких с распадом, ВИЧ-инфицированных больных ТБ.
- * Лечение четырьмя препаратами существенно снижает риск формирования лекарственной устойчивости, неудачи лечения или развития рецидива.

Почему пипразинамид применяют только во время начальной фазы лечения?

- * Пипразинамид проявляет максимальный стерилизующий эффект в течение первых двух месяцев.
- * При более длительном использовании этого препарата он малоэффективен.

Можно ли фазу продолжения лечения проводить в течение 4 мес?

- * Фаза продолжения лечения может проводиться всего 4 мес только в тех случаях, когда в течение всего курса противотуберкулезной химиотерапии используется рифампицин (например, 2SHRZ/4HR). Это возможно благодаря тому, что оба препарата (изониазид и рифампицин) обладают высокой бактерицидной активностью. Обычно же фаза продолжения лечения длится 6 мес (например, 6HE или 6HT), так как при этом используется только один бактерицидный препарат – изониазид.

Когда следует применять схемы, содержащие рифампицин, в течение всего курса лечения?

- * Несмотря на то что для многих стран рифампицин – слишком дорогой препарат, чтобы использовать такие схемы лечения, снижение его стоимости делает его более доступным.
- * Так как применение рифампицина должно происходить под непосредственным наблюдением, программы борьбы с ТБ должны мобилизовать ресурсы для обеспечения этого.

Почему так важно предупредить устойчивость к рифампицину?

* Рифампицин – самый активный противотуберкулезный препарат. Маловероятно, что в ближайшем будущем появится новое широкодоступное средство для лечения больных ТБ. Если устойчивость к рифампицину распространится широко, эффективное лечение больных ТБ станет невозможным.

Как удается предупредить устойчивость к рифампицину?

* Приобретенная лекарственная устойчивость развивается по ряду причин: при неправильной организации борьбы с ТБ, отсутствии контроля за процессом лечения больных, нерациональном использовании лекарств клиницистами, плохом всасывании у ВИЧ-инфицированных, применении рифампицина не в комбинации с другими препаратами. Самый эффективный способ предупредить развитие устойчивости к рифампицину – эффективная НПТ, а также постоянно и повсеместно использовать лечение под непосредственным наблюдением. Очень важно применять такие схемы лечения, которые исключают опасность монотерапии рифампицином. Этого можно добиться с помощью более широкого применения препаратов с КЛПФД, а также поставок лекарств в блистерной упаковке.

Каковы преимущества комбинированных лекарственных препаратов с фиксированными дозами?

* Рекомендуемые дозировки являются более точными. Легче скорректировать дозу в соответствии с массой тела пациента. Ошибки при назначении препаратов, вероятно, встречаются реже.

* Необходимо принимать меньшее число таблеток, что способствует тому, что пациенты придерживаются назначенной химиотерапии.

* Пациенты не могут выбирать, какой из препаратов им принять, поэтому монотерапия невозможна, и сокращается риск лекарственной устойчивости.

Когда возникает множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к микобактериям ТБ?

* МЛУ-ТБ развивается в тех случаях, когда лечение больных осуществляется неправильно.

Как лечить больных с МЛУ-ТБ?

* Для лечения больных с МЛУ-ТБ необходимы противотуберкулезные препараты второго ряда, например этионамид, циклосерин, канамицин, капреомицин и фторхинолоны. Во многих странах с высокой распространенностью ТБ они чрезвычайно дороги и практически недоступны.

Что нужно делать в случаях МЛУ-ТБ?

* Причина явления – неудовлетворительная работа НПТ. Для решения проблемы необходимо найти время, специалистов и ресурсы, чтобы улучшить работу НПТ. В некоторых странах один или два специализированных центра имеют высококвалифицированных сотрудников и обеспечены противотуберкулезными препаратами второго ряда.

* В районах с широко распространенной МЛУ-ТБ Национальными программами борьбы с ТБ были организованы пилотные проекты «DOTS-плюс». Глобальная Рабочая группа по DOTS-плюс координирует эти проекты. Они направлены на оценку возможности и эффективности с точки зрения затрат использования препаратов второго ряда в рамках стратегии DOTS. По договоренности с Рабочей группой фармацевтическая промышленность дала согласие на поставки препаратов второго ряда для пилотных проектов «DOTS-плюс» по льготным ценам. В состав Рабочей группы входит «Комитет зеленого света», который рассматривает заявки противотуберкулезных программ на включение в проекты, поддерживаемые Рабочей группой (Руководство по организации пилотных проектов «DOTS-плюс» см. в списке Рекомендуемой дополнительной литературы).

9.5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ

Беременность

* Применение стрептомицина во время беременности может привести к развитию у ребенка стойкой потери слуха.

* **Не применяйте стрептомицин во время беременности** – используйте вместо него этамбутол.

* Изониазид, рифампицин, пиперазидин и этамбутол использовать безопасно.

* Не следует применять такие препараты второго ряда, как фторхинолоны, этионамид и протионамид, так как они обладают тератогенным действием.

Женщины, кормящие грудью

* Все противотуберкулезные препараты совместимы с грудным вскармливанием.

Почечная недостаточность

* Можно без опасений применять рифампицин, изониазид и пиперазидин в обычных дозах. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью должны принимать пиридоксин в сочетании с изониазидом, чтобы избежать периферической невропатии.

- * Этионамид и протионамид также можно применять без опасений.
- * Стрептомицин выводится почками. Экскреция этамбутола и тиаоацетазона частично происходит через почки.
- * Избегайте применения стрептомицина и этамбутола, если имеется возможность использовать другие препараты. Если же их применение неизбежно, давайте эти лекарства больному в меньших дозах и реже.
- * **Не используйте тиаоацетазон.** Грань между терапевтическими и токсическими дозами слишком мала.
- * Самая безопасная схема при почечной недостаточности 2HRZ/4HR.

Заболевание печени

- * Большинство противотуберкулезных препаратов могут вызывать повреждение печени, поэтому необходима осторожность.
- * **Не назначайте пиразинамид пациентам с заболеваниями печени, так как это наиболее гепатотоксичный противотуберкулезный препарат.**
- * Изониазид и рифампицин плюс один или два негепатотоксичных препарата, таких, как стрептомицин и этамбутол, могут использоваться в течение 8 мес полного курса химиотерапии.
- * Если у пациента серьезно повреждена печень, следует использовать альтернативную схему химиотерапии: стрептомицин в сочетании с изониазидом и этамбутолом в начальной фазе, затем изониазид и этамбутол в фазе продолжения лечения. Общая продолжительность химиотерапии 12 мес.
- * Рекомендованные схемы – 2SRHE/6HE или 2SHE/10HE.

9.6. РОЛЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Что такое патогенетическая терапия стероидами?

Патогенетическая терапия стероидами – это назначение кортикостероидов в дополнение к лечению противотуберкулезными препаратами. Результаты испытаний в эру до появления ВИЧ подтвердили благоприятный эффект лечения кортикостероидами при туберкулезных менингите, плеврите и перикардите.

Каковы показания для включения стероидных гормонов в схему лечения больных ТБ?

- * Туберкулезный менингит (нарушение сознания, неврологические расстройства или спинальный блок).
- * Туберкулезный перикардит (серозный или спаечный).
- * Туберкулезный плеврит (обширный, с выраженной симптоматикой).

- * Гипофункция надпочечников (ТБ надпочечников).
- * Туберкулезный ларингит (с угрожающей жизни обструкцией дыхательных путей).
- * Тяжелые реакции гиперчувствительности на противотуберкулезные препараты.
- * ТБ мочевыводящей системы (для предупреждения стеноза мочеточников).
- * Чрезмерное увеличение лимфатических узлов с синдромом сдавления.

Какие дозы преднизолона рекомендуется назначать?

Рифампицин является сильным индуктором печеночных ферментов, которые участвуют в метаболизме кортикостероидных гормонов. Поэтому эффективна доза в половину той, что обычно назначается больным ТБ. Ниже в таблице приведены рекомендуемые дозы преднизолона.

Показания	Схема лечения преднизолоном (дозы для детей даны в скобках)
Туберкулезный менингит	по 60 мг (1–2 мг/кг) в день в первые 4 нед с постепенным снижением дозы в течение нескольких недель
Туберкулезный перикардит	по 60 мг (1–2 мг/кг) в день в первые 4 нед, по 30 мг (0,5–1 мг/кг) в день в течение 5–8-й недель, снижение дозы в течение нескольких недель
Туберкулезный плеврит	по 30 мг (0,5–1 мг/кг) в день в течение 1–2 нед

Безопасно ли применение кортикостероидов при ВИЧ-инфекции и СПИДе?

Стероидные гормоны являются иммунодепрессантами. Поэтому возникают опасения, что стероиды могут дополнительно угнетать иммунную систему и увеличивать риск развития оппортунистических инфекций у ВИЧ-положительных больных ТБ. Однако в конечном счете применение кортикостероидных гормонов у больных с сочетанной (ТБ/ВИЧ) инфекцией при наличии соответствующих показаний может дать положительный эффект.

ПРИМЕЧАНИЕ

Мониторинг результатов лечения больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты имеет существенное значение для контроля за выздоровлением больного и за эффективностью работы НПТ (см. главу 2).

В процессе лечения важно осуществлять мониторинг всех больных ТБ – и взрослых, и детей – с целью оценки индивидуальных результатов лечения и работы НПТ.

Бактериологический мониторинг осуществим только в отношении больных ТБ легких с бактериовыделением по результатам микроскопии. Это обычно взрослые и иногда старшие дети. Рутинный рентгенологический мониторинг для оценки эффективности лечения не нужен и приводит лишь к бесполезной трате средств.

У остальных больных об эффективности проводимой специфической терапии можно судить на основании динамики клинических признаков. К таким больным относятся взрослые больные ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты, пациенты, страдающие внелегочным ТБ, и большинство детей.

9.7.1. Бактериальный мониторинг больных туберкулезом легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты

Время исследования	8-месячная схема лечения	6-месячная схема лечения
В момент диагностики ТБ	Анализ мокроты на КУМ	Анализ мокроты на КУМ
В конце начальной фазы	Анализ мокроты на КУМ	Анализ мокроты на КУМ
Во время фазы продолжения лечения	Анализ мокроты на КУМ (5-й месяц)	Анализ мокроты на КУМ (5-й месяц)
Во время последнего месяца лечения	Анализ мокроты на КУМ (8-й месяц)	Анализ мокроты на КУМ (6-й месяц)

Бактериоскопия мокроты в конце начальной фазы лечения

У большинства больных в конце начальной фазы лечения результаты бактериоскопии мокроты становятся отрицательными. Если в конце этой фазы лечения результаты бактериоскопического исследования мокроты остаются положительными, продолжите лечение теми же четырьмя препаратами в течение дополнительных 4 нед. Если вы по прошествии этих 4 нед исследуете мокроту повторно, маловероятно, что в ней будут обнаружены КУМ. Переходите к фазе продолжения лечения (даже если после дополнительных 4 нед результаты бактериоскопии останутся положительными).

Бактериоскопия мокроты в фазе продолжения лечения

При использовании 8-месячной схемы лечения обнаружение КУМ в мокроте через 5 мес после начала противотуберкулезной терапии (или в любое время позже этого срока) означает неудачу лечения. Аналогичным образом при использовании 6-месячной схемы лечения обнаружение КУМ в мокроте через 5 мес после начала противотуберкулезной терапии (или позже) также означает неудачу лечения. Наиболее частой причиной неудачи лечения является плохая работа программы борьбы с ТБ, не сумевшей обеспечить постоянный прием препаратов больным. В таком случае необходимо перевести больного в категорию II и начать терапию по схеме повторного лечения.

Бактериоскопия мокроты при завершении лечения

Отрицательные результаты бактериоскопического исследования мокроты в последний месяц лечения и хотя бы один раз ранее означают бактериологическое выздоровление.

9.7.2. Регистрация исхода лечения**Больные ТБ с положительным результатом бактериоскопии мокроты**

В конце курса лечения районный специалист по ТБ (РСТБ) должен определить результаты специфической терапии по следующей схеме:

Излечение	Отрицательные результаты бактериоскопии мазков мокроты у больного в последний месяц лечения во время хотя бы одного предыдущего исследования
Лечение завершено	Больной завершил полный курс лечения, однако не соответствует критериям излечения или неудачи лечения
Неудача лечения	Результаты бактериоскопии мокроты у больного остались положительными после 5 мес терапии и более
Больной умер	Смерть больного наступила в результате любой причины во время проведения химиотерапии
Прерывание лечения	Больной прерывает лечение на 2 мес подряд и более
Больной выбыл	Больной переведен на учет в другое медицинское учреждение, и исход терапии неизвестен

- 1. Успех лечения** определяется суммарным числом излеченных и завершивших лечение пациентов.
- В странах, где в настоящее время используются культуральные исследования, пациентов можно классифицировать по результатам метода посева культур.

Больные ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты и пациенты с внелегочным ТБ

Четыре из вышеуказанных стандартных показателя исхода лечения могут быть использованы для взрослых и детей с ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты и больных внелегочным туберкулезом. Это такие показатели, как завершение лечения, смерть больного, прерывание лечения и выбытие больного, которые РСТБ должен зарегистрировать в ТБ-журнале.

Неудача лечения должна быть зарегистрирована, если первоначально больной с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты после завершения начальной фазы химиотерапии становится больным с положительным результатом бактериоскопии мокроты.

9.7.3. Когортный анализ: вопросы и ответы

Что такое когортный анализ?

Когорта больных – это группа больных, зарегистрированных для лечения в течение определенного времени, обычно одного квартала в год. Например, возьмите для анализа всех больных ТБ легких с бактериовыделением, зарегистрированных с 1 января по 31 марта любого года. Эти больные составят когорту за квартал года. При когортном анализе выявляют определенные статистические закономерности по различным показателям. Такими показателями являются стандартные определения случая ТБ и лечебные категории больных (см. главу 8), а также исходы лечения. Впервые выявленные и ранее леченные больные образуют разные когорты.

Кто осуществляет когортный анализ и как часто?

Когортный анализ – это длительный (постоянный) процесс. РСТБ проводит когортный анализ зарегистрированных в его районе больных ТБ ежеквартально и в конце каждого года. Региональный координатор программы борьбы с ТБ* проводит когортный анализ всех больных, зарегистрированных в регионе. Центральный орган НПТ выполняет аналогичный анализ в отношении всех больных туберкулезом, зарегистрированных в стране.

Для чего нужен когортный анализ?

Результаты когортного анализа являются основным средством для оценки эффективности функционирования НПТ. Эти результаты помогают сотрудникам региональных программ борьбы с ТБ и руководству НПТ выявлять районы с какими-либо проблемами. В качестве таких проблем можно назвать низкий показатель излечения больных, высокую частоту досрочного прекращения лечения, большую (по сравнению с ожидае-

* В Российской Федерации – главный фтизиатр субъекта Федерации. – Примеч. ред.

мой) частоту бациллярных случаев ТБ легких и внелегочного ТБ, меньшую (по сравнению с ожидаемой) частоту выявления больных. Выявление существующих проблем позволяет НПТ решать их и повышать эффективность борьбы с туберкулезом.

9.8. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Результаты у пациентов, завершивших лечение

У ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-отрицательных пациентов, завершивших противотуберкулезное лечение, наблюдаются одинаковые результаты химиотерапии в плане клинических, рентгенологических и микробиологических изменений, за исключением того, что среднее увеличение массы тела было меньше у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Летальность

Летальность – это процент больных ТБ, умерших в определенный период (например, во время лечения). Показатели летальности у ВИЧ-инфицированных пациентов во время и после противотуберкулезной терапии значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных. В странах Африки, расположенных к югу от Сахары, до 30% ВИЧ-инфицированных больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты умирают до завершения химиотерапии. Накапливаются также данные в пользу того, что у ВИЧ-инфицированных больных с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты прогноз хуже, чем у ВИЧ-инфицированных больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты. «Дополнительные» летальные случаи у ВИЧ-инфицированных больных ТБ во время и после окончания лечения связаны как с самим ТБ, так и с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями. К числу последних относятся септицемия, диарейный синдром, пневмония, анемия, саркома Капоши, криптококковый менингит.

Показатели летальности у больных ТБ с ВИЧ-инфекцией, получающих краткосрочную химиотерапию курсом, рекомендованным ВОЗ, ниже, чем у больных, которые лечатся по старым стандартным схемам (ISHT или SHE/I INT или HE). Частично это объясняется тем, что короткий курс химиотерапии является более эффективным методом лечения туберкулеза, кроме того рифампицин обладает широким спектром антибактериальной активности, в том числе и против возбудителей ТБ. Применение рифампицина может снижать летальность у больных ТБ, страдающих другими ВИЧ-связанными бактериальными инфекциями.

В двух исследованиях подчеркивалась важность непосредственного контроля за лечением для сокращения случаев смерти. Самостоятельный прием противотуберкулезных препаратов ассоциируется с более высокой смертностью ВИЧ-инфицированных больных по сравнению с непосредственным контролем за приемом ПТП. Такая корреляция сохраняется даже при контроле всех других факторов при многофакторном анализе. Для сокращения смертности может потребоваться адьювантная терапия в сочетании с противотуберкулезным лечением.

Рецидивы ТБ после завершения противотуберкулезной химиотерапии

Старая стандартная схема лечения (начальная фаза ISHT или SHE; фаза продолжения лечения IHT или HE.

Показатель рецидивов ТБ выше у ВИЧ-инфицированных больных, чем у ВИЧ-отрицательных. В одном из исследований больных ТБ с ВИЧ-инфекцией наблюдалась корреляция между частотой рецидивов и кожной реакцией на тиацетазон. Тяжелые побочные реакции на тиацетазон вынуждают прерывать химиотерапию и заменять его на этамбутол. Существует ряд возможных объяснений связи повышенного риска рецидивов ТБ и реакции на тиацетазон. Они включают: прерывание лечения, последующие нарушения схемы лечения, более выраженная иммунодепрессия и изменение схемы с включением комбинации изониазида и этамбутола в 11-месячной фазе продолжения лечения.

ККХ

Среди больных, завершивших ККХ, показатель рецидивов ТБ выше у ВИЧ-инфицированных, чем у ВИЧ-отрицательных. В исследованиях предлагаются два пути сокращения этих повышенных показателей рецидивов, хотя жизнь пациентов они не продлевают. Один путь – это увеличить продолжительность химиотерапии с 6 до 12 мес, другой – профилактическая химиотерапия после завершения курса лечения (например, с использованием изониазида). Для того чтобы рекомендовать эти схемы лечения в широком масштабе, необходимы дополнительные исследования. Необходимы также исследования для подтверждения преимуществ и разработки оптимальных схем (препараты и продолжительность) и оценки операционных возможностей.

Рецидивы: возобновление или реинфекция?

Когда рецидивы ТБ появляются после предыдущего лечения, возможны 2 варианта:

- а) истинный рецидив (реактивация персистирующих микобактерий, не уничтоженных противотуберкулезными препаратами);
- б) реинфекция (в связи с экспозицией к другому источнику инфекции).

Риск реинфекции зависит от интенсивности экспозиции при передаче ТБ.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

Alzeer AH, Fitzgerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tubercle and lung disease*, 1993; 74: 6–11.

Graham SM, Daley HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol usage in tuberculosis – time to reconsider? *Archives of diseases in childhood*, 1998, 79: 274–278.

Horne NW. *Modern drug treatment of tuberculosis*. Seventh edition. London, Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.

Stop TB Partnership. *Global TB Drug Facility prospectus*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/TB/2001.10a).

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998 (WHO/TB/98.253).

World Health Organization. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2000.279).

World Health Organization. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes*. Third edition, Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5 (3): 213–215.

Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 2001, 15: 143–152.

10.1. ВВЕДЕНИЕ

Большинство больных туберкулезом успешно завершают лечение без развития у них каких-либо побочных реакций на лекарственные препараты. Однако у некоторых больных развиваются побочные эффекты. Поэтому в процессе противотуберкулезной терапии очень важно осуществлять клинический мониторинг за состоянием больных. В то же время рутинный лабораторный контроль этим больным не нужен.

Медицинские работники должны осуществлять мониторинг больных, чтобы выявить побочные эффекты лекарственных средств:

- а) необходимо обучать больных и членов их семей выявлять симптомы наиболее частых побочных реакций и инструктировать их о необходимости сообщить врачу о появлении таких симптомов;
- б) необходимо целенаправленно спрашивать больных о таких симптомах при каждой встрече, но не реже одного раза в месяц во время лечения.

10.2. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Медицинские работники должны всегда помнить об особых ситуациях, которые влияют на выбор противотуберкулезных препаратов и их дозировку (см. главу 9).

Вполне возможно предупредить развитие периферической невропатии, связанной с приемом изониазида. Эта невропатия обычно проявляется чувством жжения в стопах и чаще наблюдается у ВИЧ-положительных пациентов, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Таким больным назначают профилактическое лечение пиридоксином по 10 мг ежедневно. В идеале нужно стремиться к тому, чтобы все больные, принимающие изониазид, также получали пиридоксин (по 10 мг в сутки).

10.3. ГДЕ ЛЕЧИТЬ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**Побочные эффекты**

Слабые, например, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, боли в суставах

Где лечить побочные эффекты

Амбулаторное учреждение

Побочные эффекты

Выраженные, например,
желтуха,
обильная сыпь

Где лечить побочные эффекты

Стационар ЛПУ

10.4. КОГДА НЕОБХОДИМО ПРЕКРАТИТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Если у больного развились слабые побочные эффекты, объясните ему ситуацию, назначьте симптоматическое лечение и настоятельно рекомендуйте продолжить прием противотуберкулезных препаратов.

Если у больного появился выраженный побочный эффект, ему необходимо сразу же прекратить прием препарата (препаратов), на который упало подозрение. Больной, у которого развилось одно из перечисленных ниже осложнений, никогда в дальнейшем не должен принимать этот препарат.

Побочный эффект	Препарат, вызвавший этот эффект
Обильная сыпь, агранулоцитоз	Тиоацетазон
Потеря слуха или чувства равновесия	Стрептомицин
Нарушение зрения (снижение остроты зрения или нарушение цветоощущения)	Этамбул
Почечная недостаточность, шок или тромбоцитопения	Рифампицин
Гепатит	Пиразинамид

10.5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Препарат	Частый побочный эффект	Редкий побочный эффект
Изониазид	<ul style="list-style-type: none">Периферическая невропатияГепатит в возрасте старше 40 летСонливость/вялость	Судороги, пеллагра, боли в суставах, агранулоцитоз, липоидные реакции, сыпь на коже, острый психоз
Рифампицин	<ul style="list-style-type: none">Со стороны желудочно-кишечного тракта: потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе	Острая почечная недостаточность, шок, тромбоцитопения, сыпь на коже, гриппоподобный синдром (при лечении по прерывистой схеме),

Препарат	Частый побочный эффект	Редкий побочный эффект
Рифампицин (продолжение)	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатит • Снижение эффективности пероральных контрацептивов 	псевдомембранозный колит, псевдонадпочечниковый криз, остеомалация, гемолитическая анемия
Пиразинамид	<ul style="list-style-type: none"> • Боли в суставах • Гепатит 	Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, сыпь на коже, сидеробластная анемия
Стрептомицин	<ul style="list-style-type: none"> • Повреждение слухового и вестибулярного нервов (также у плода) • Поражение почек 	Сыпь на коже
Этамбутол	<ul style="list-style-type: none"> • Неврит зрительного нерва 	Сыпь на коже, боли в суставах, периферическая невропатия
Тиоацетазон	<ul style="list-style-type: none"> • Сыпь на коже, часто с вовлечением слизистой оболочки, иногда с образованием волдырей 	Гепатит, агранулоцитоз

ПРИМЕЧАНИЕ

Рифампицин снижает эффективность пероральных контрацептивов. Посоветуйте женщине перейти на другой вид контрацепции.

ПРИМЕЧАНИЕ

Предупредите пациентов, что рифампицин окрашивает все биологические жидкости (моча, слезы, сперма, пот) в красный или оранжевый цвет.

10.5.1. Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом

Побочные эффекты во время приема противотуберкулезных препаратов у ВИЧ-инфицированных больных ТБ наблюдаются чаще, чем у пациентов без сопутствующей ВИЧ-инфекции. Риск развития побочных эффектов возрастает по мере прогрессирования иммунодефицита. В большинстве случаев побочные реакции наблюдаются в первые 2 мес лечения.

Сыпь на коже

Побочные реакции чаще всего проявляются сыпью на коже. Нередко высыпаниям предшествует повышение температуры тела, хотя лихорадка может держаться в течение всего времени, пока сохраняется сыпь. Нередко элементы сыпи обнаруживаются и на слизистых оболочках. Обычно побочные эффекты вызывает тиацетазон. Иногда появление сыпи связано с лечением стрептомицином или рифампицином. К числу тяжелых побочных реакций, которые могут закончиться летальным исходом, относятся эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Другие эффекты

Необходимость изменения схемы противотуберкулезной химиотерапии чаще всего связана с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатитом. Повышенный риск развития анафилактического шока и тромбоцитопении может быть связан с применением рифампицина.

10.6. Симптоматический подход к устранению побочных эффектов

Побочный эффект	Препараты, вероятно, вызвавшие этот эффект	Действия
Слабые реакции:		Продолжать прием противотуберкулезных препаратов
анорексия, тошнота боли в животе	рифампицин	принимать лекарства перед сном
боли в суставах	пиразинамид	аспирин или нестероидный противовоспалительный препарат
жжение в ногах	изониазид	пиридоксин, 50–75 мг/сут
оранжевая/красная моча	рифампицин	успокоить больного
Выраженные реакции:		Прекратить прием препарата
кожный зуд, сыпь на коже	тиацетазон (стрептомицин)	отказаться от противотуберкулезных препаратов (см. ниже)
потеря слуха (при отоскопии серная пробка отсутствует)	стрептомицин	прекратить прием стрептомицина, перейти на этамбутол
головокружение (вертиго и нистагм)	стрептомицин	прекратить лечение стрептомицином, перейти на этамбутол

Побочный эффект	Препараты, вероятно, вызвавшие этот эффект	Действия
желтуха (других причин нет)	большинство противотуберкулезных препаратов	прекратить прием всех противотуберкулезных препаратов до тех пор, пока не исчезнет желтуха (см. ниже)
рвота и нарушение сознания (подозрение на лекарственный преджелтушный гепатит)	большинство противотуберкулезных препаратов	прекратить прием противотуберкулезных препаратов. Срочно сделать функциональные пробы печени
нарушение зрения	этамбутол	прекратить прием этамбутаола
генерализованная реакция, включая шок и геморрагическую сыпь	рифампицин	прекратить прием рифампицина

10.7. ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОГО ЗУДА И СЫПИ

Лечебный подход зависит от того, принимает ли пациент тиаоацетазон. В популяциях с высокой распространенностью ТБ/ВИЧ именно тиаоацетазон, по всей вероятности, вызывает кожные реакции.

ПРИМЕЧАНИЕ

Попытайтесь определить, были ли кожные реакции до начала противотуберкулезной химиотерапии, так как у многих ВИЧ-положительных пациентов наблюдаются зудящие кожные поражения в результате ВИЧ-инфекции.

10.7.1. Схема химиотерапии, включающая тиаоацетазон

Если у пациента появился зуд и нет никаких других явных причин для этого (например, чесотка), немедленно прекратите давать противотуберкулезные препараты. Зуд может быть предостерегающим признаком тяжелых кожных реакций. Прекращение приема тиаоацетазона может предотвратить кожные реакции или уменьшить их тяжесть.

Введите пациенту растворы внутривенно, если кожные реакции значительны и сопровождаются одним из следующих состояний:

- а) эксфолиативным дерматитом или токсическим эпидермальным некрозом;
- б) вовлечением слизистой оболочки;
- в) гипотензией.

Многие врачи назначают кортикостероиды, хотя надежных данных о том, что такая терапия помогает, нет. Обычная ежедневная доза составляет 60 мг преднизолона перорально вплоть до некоторого улучшения состояния. Постепенное уменьшение дозы в течение последующих нескольких дней зависит от реакции пациента. Первоначально, если пациент не в состоянии проглотить лекарство, ежедневно вводите по 100–200 мг гидрокортизона внутривенно (вместо преднизолона внутрь). Пациенты с эксфолиативным дерматитом должны также получать антибиотики, чтобы предотвратить угрожающие жизни инфекции зон поражения. После излечения возобновите противотуберкулезную химиотерапию, заменяя тиацетазон на этамбутол.

ПРИМЕЧАНИЕ

Никогда не назначайте больному тиацетазон вновь после каких-либо побочных эффектов.

Тяжелые побочные эффекты могут вызвать необходимость прекращения противотуберкулезной химиотерапии на 3–4 нед. Тяжелобольной ТБ может умереть без противотуберкулезной терапии. В таком случае назначьте пациенту 2 противотуберкулезных препарата или более, которые он не принимал раньше, до исчезновения реакций. Затем вернуться к первоначальной схеме лечения (давая этамбутол вместо тиацетазона).

10.7.2. Схема химиотерапии, не включающая тиацетазон

Если у больного появился кожный зуд, исключите другие возможные причины. Попробуйте назначить ему антигистаминные препараты, продолжайте противотуберкулезную химиотерапию и тщательно наблюдайте за больным. В некоторых случаях зуд вскоре проходит. У части больных появляется сыпь на коже – в этом случае нужно прекратить лечение противотуберкулезными препаратами и подождать, пока сыпь исчезнет. Если наблюдается выраженный побочный эффект, то пациент, возможно, нуждается в поддерживающем лечении, описанном выше.

Возобновление противотуберкулезной химиотерапии после вынужденного перерыва представляет трудную задачу, если мы не знаем, каким из препаратов была обусловлена побочная реакция. Ниже в таблице перечислены стандартные подходы к постепенному возобновлению приема противотуберкулезных препаратов после побочного эффекта.

Возобновление противотуберкулезной терапии после побочного эффекта

Вероятность побочного эффекта		Дозы препаратов		
		1-й день	2-й день	3-й день
Лекарственный препарат				
Изониазид	Минимальная	50 мг	300 мг	300 мг
Рифампицин	↓	75 мг	300 мг	Полная доза
Пиразинамид		75 мг	300 мг	Полная доза
Пиразинамид		250 мг	1 г	Полная доза
Этамбутол	↓	100 мг	500 мг	Полная доза
Стрептомицин		Максимальная	125 мг	500 мг

Если возможно, во время возобновления лечения назначьте два противотуберкулезных препарата, которые больной ранее не получал. Такая схема возобновления терапии используется для того, чтобы попытаться установить препарат, вызвавший развитие побочной реакции. Возобновляйте лечение, начиная с препарата, который в наименьшей степени мог быть виновником побочной реакции, например с изониазида. При этом начните с уменьшенной дозы. Если опять разовьется побочная реакция, она не будет такой сильной, как если бы больной получил полную дозу. Постепенно увеличивайте дозу препарата в течение трех дней. Затем повторите эту процедуру, добавляя по одному препарату одновременно. Реакция, возникшая после возобновления приема какого-либо лекарственного средства, свидетельствует, что именно с этим препаратом было связано развитие побочного эффекта.

Если побочный эффект был обусловлен пиразинамидом, этамбутолом или стрептомицином, проводите дальнейшую противотуберкулезную химиотерапию. По возможности замените исключенное лекарство другим препаратом. Возможно, придется увеличить продолжительность курса лечения. Считайте возобновление противотуберкулезной химиотерапии началом полного курса лечения. Это увеличивает общий срок химиотерапии больных ТБ, но снижает риск развития рецидива.

ПРИМЕЧАНИЕ

Направляйте больных с тяжелыми побочными эффектами в специализированный центр.

10.8. ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

В некоторых случаях у больных развиваются реакции гиперчувствительности на два наиболее активных противотуберкулезных препарата – изо-

ниазид и рифампицин. Эти лекарства являются краугольными камнями, на которых держится ККХ. Если реакция (но не тяжелая) гиперчувствительности на изониазид или рифампицин развилась, можно осуществить десенсибилизацию больного к данному препарату. Описанный ниже метод десенсибилизации требует тщательного рассмотрения у ВИЧ-инфицированных больных ТБ из-за высокого риска токсичности.

Для десенсибилизации можно использовать следующий метод. В начале десенсибилизации дайте больному $1/10$ обычной дозы лекарства. Затем ежедневно увеличивайте дозу на $1/10$ обычной дозы, с тем чтобы на десятый день пациент получил полную дозу препарата. Когда таким образом удастся преодолеть повышенную чувствительность к данному препарату, продолжайте лечение по обычной схеме. Если имеется возможность, на время проведения десенсибилизации назначьте больному два противотуберкулезных препарата, которые ранее он не получал. Это делают для того, чтобы снизить риск развития лекарственной резистентности во время проведения десенсибилизации.

10.9. ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА

Большинство противотуберкулезных препаратов могут вызывать поражение печени. Чаще всего виновниками этого являются изониазид и пиразинамид; этамбутол редко вызывает такие поражения. Если у больного поражение печени развивается во время специфической терапии, это может быть связано как с приемом противотуберкулезных препаратов, так и с какой-то другой причиной. Нередко бывает очень трудно установить истину. Прежде чем принять решение о лекарственном происхождении гепатита, необходимо полностью исключить все другие возможные причины его развития. Проявлениями гепатита являются анорексия и желтуха, нередко – увеличение печени.

Если сделано заключение о лекарственной природе гепатита, отмените прием противотуберкулезных препаратов и подождите, пока исчезнет желтуха или симптомы со стороны печени и показатели печеночных ферментов войдут в норму. При невозможности определения уровня печеночных ферментов рекомендуется подождать 2 нед после исчезновения желтухи и лишь затем возобновлять противотуберкулезную химиотерапию.

Как это ни странно, в большинстве случаев больным удается продолжить лечение теми же препаратами, которые были использованы ранее, и при этом рецидив гепатита не наблюдается. Это может быть сделано постепенно или сразу (если гепатит в легкой форме). Если гепатит угрожает

жизни больного, то, вероятно, безопаснее использовать стандартную схему лечения, включающую стрептомицин, изониазид и этамбутол.

Больные с тяжелыми клиническими формами туберкулеза, у которых развился лекарственный гепатит, могут умереть без приема противотуберкулезных препаратов. В таких случаях продолжайте лечение двумя наименее гепатотоксичными средствами – стрептомицином и этамбутолом. После исчезновения проявлений гепатита возобновите противотуберкулезную химиотерапию по стандартной схеме. В случае обширного туберкулезного поражения можно рассмотреть применение фторхинолонов (особенно офлоксацина) в сочетании со стрептомицином и этамбутолом в качестве промежуточной (временной) негепатотоксической схемы лечения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. Second edition. MacMillan Press Limited, London, 1999.

Horne NW. *Modern drug treatment of tuberculosis*. Seventh edition, London, The Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

Mitchell I, Wendon J, Fitt S, et al. Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. *Lancet*, 1995, 345: 555–556.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.

II.1. ВВЕДЕНИЕ

Быстрый прогресс в области антиретровирусной терапии (АРТ) привел в 1996 г. к созданию методики высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Это революционизировало все лечение ВИЧ-инфекции. ВААРТ предусматривает одновременное назначение не менее трех антиретровирусных (АРВ) препаратов. Такая комбинированная АРВ-терапия, подобно противотуберкулезной химиотерапии, повышает эффективность лечения и снижает вероятность развития лекарственной устойчивости. ВААРТ стала глобальным стандартом при лечении ВИЧ-инфекции. ВААРТ не излечивает ВИЧ-инфекцию, но обычно почти полностью подавляет репликацию вируса. Лечение должно продолжаться на протяжении всей жизни.

Внедрение АРТ способствовало быстрому снижению болезненности и смертности среди ВИЧ-инфицированных. Существует несколько необходимых предпосылок успешной АРТ. К их числу относятся: значительные усилия по обеспечению систематического приема препаратов на протяжении всей жизни, мониторинг реакции на терапию, выявление токсического действия препаратов и лекарственного взаимодействия.

Преимущества АРТ несомненны, однако назначение ее бывает нелегким. Многие из ВИЧ-инфицированных пациентов не могут переносить токсическое действие назначаемых препаратов. Аккуратность и систематичность лечения часто затруднена из-за большого числа назначаемых таблеток и весьма сложных схем их приема. Недостаточное соблюдение режима лечения приводит к быстрому появлению лекарственной устойчивости вирусных штаммов, значительно затрудняющей лечение. Тщательный мониторинг необходим для оценки результатов лечения.

ВААРТ всемирно признана в качестве стандарта лечения. Однако доступ к нему имеет весьма ограниченное число пациентов, особенно в странах со значительным распространением ВИЧ-инфекции (в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, и в Азии). По данным ВОЗ, в 2002 г. среди населения развивающихся стран насчитывалось 6 млн человек, нуждающихся в АРТ. Всего 230 000 из них могли получать АРТ (при этом половина лечившихся были жителями одной страны – Бразилии). Предпринимаются нарастающие международные усилия по расширению доступа к АРТ в странах с ограниченными ресурсами. Стоимость лекарственных

средств (один из главных барьеров доступности АРТ в бедных странах) быстро сокращается. Обсуждается изменение правил сертификации лекарственных средств, что позволит бедным странам импортировать более дешевые варианты исходных препаратов. Разрабатываются предварительные схемы, обеспечивающие надежное и безопасное назначение препаратов и их распределение на районном уровне. Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ включает восемь АРВ-средств. ВОЗ также опубликовала руководство для учреждений общественного здравоохранения по оптимизации подхода постепенного расширения АРТ в странах с ограниченными ресурсами. Эти разработки облегчают достижение поставленной цели – обеспечить к 2005 г. проведение АРТ у 3 млн жителей развивающихся стран.

АРТ становится все более доступной в странах с ограниченными ресурсами. Клиницисты, участвующие в лечении больных туберкулезом, должны быть хорошо знакомы с принципами и практикой проведения АРТ. Поэтому данная глава содержит краткие инструкции по АРТ, в том числе и по специфической терапии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом. Более подробные и обширные рекомендации приведены в специальных инструкциях по АРТ. Быстрое развитие данной области медицины делает необходимым обращение к национальным и международным органам за регулярно пересматриваемыми руководствами. Специальный веб-сайт ВОЗ является полезным источником обновления инструкций (<http://www.who.int/HIV>).

11.2. АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

АРВ-препараты относятся к следующим двум основным классам:

- а) ингибиторы обратной транскриптазы (ИОТ);
- б) ингибиторы протеазы (ИП).

ИОТ в свою очередь подразделяются на следующие три группы:

- 1) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НЗИОТ);
- 2) нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ);
- 3) нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НтИОТ).

В таблице приведены АРВ-препараты, включенные в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ с апреля 2002 г.

НЗИОТ	ННИОТ	ИП
Зидовудин (AZT, ZDV)	Невирапин (NVP)	Саквинавир (SQV)
Диданозин (ddI)	Эфавиренц (EFV)	Ритонавир (RTV) (как фармакоусилитель)
Ставудин (d4T)		Индинавир (IDV)
Ламивудин (3TC)		Нелфинавир (NFV)

НЗИОТ	ННИОТ	ИП
Абакавир (ABC)		Лопинавир/ритонавир (LPV/r)
К числу других препаратов, не включенных в Примерный перечень ВОЗ, относятся следующие:		
НЗИОТ	Залцитабин (ddC)	
НтИОТ	Тенофовир (TDF)	
ННИОТ	Делавирдин (DLV)	
ИП	Ампренавир (APV)	

11.3. ПРИНЦИПЫ АРТ

Действие АРВ-препаратов основано на блокировании репликации и функционирования ВИЧ. Препараты должны назначаться в стандартизованных комбинациях (обычно три препарата одновременно). Монотерапия не рекомендована из-за быстрого и неизбежного развития лекарственной устойчивости возбудителя. Однако при особых обстоятельствах, например, при профилактике трансмиссии инфекции от матери к плоду, допустимы короткие курсы монотерапии. Терапия сразу двумя препаратами из группы нуклеозидов также не рекомендована, поскольку при этом не сокращается смертность от ВИЧ-инфекции на популяционном уровне.

11.4. ПРИНЦИПЫ ПОДХОДА ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ К АРТ

Общий подход к борьбе с туберкулезом и к схемам его лекарственной терапии, согласно рекомендациям ВОЗ, должен быть стандартизованным. Аналогичный подход рекомендован ВОЗ и в отношении борьбы с ВИЧ-инфекцией. Подобный подход предусматривает стандартизацию и упрощение схем АРТ, благодаря чему облегчается эффективное осуществление программ борьбы с ВИЧ-инфекцией. Эффективное осуществление означает максимальную пользу для каждого пациента при сведении к минимуму опасности развития лекарственной устойчивости. Опыт проведения АРТ в регионах с ограниченными ресурсами остается весьма ограниченным, но все же и в этих странах возрастает применение АРТ. Результаты дальнейших исследований, направленных на проведение стандартизованных схем химиотерапии препаратами первого и второго ряда, определяет дальнейшие рекомендации ВОЗ.

ПРИМЕЧАНИЕ

Информация о схемах лечения, дозировках, побочных эффектах и взаимодействии лекарственных препаратов, обеспечивающая эффективную и безопасную терапию, приведена в руководстве «Антиретровирусная терапия в регионах с ограниченными ресурсами» (“Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings”. Geneva, WHO, Revision 2003).

Принципы подхода общественного здравоохранения остаются одинаковыми как в отношении противотуберкулезной терапии, так и АРТ. В обоих случаях успех лечения зависит от ряда основных обстоятельств. К их числу относятся: согласованная стратегия, диагностика и регистрация пациентов, стандартизированные схемы лечения при четком соблюдении таких условий, как бесперебойное обеспечение лекарственными препаратами, мониторинг программы и оценка ее эффективности посредством учета и отчетности о больных и результатах их лечения.

11.5. НАЧАЛО АРТ

Сохраняются определенные противоречия в вопросе об оптимальном сроке начала АРТ. Клиницисты в индустриально развитых странах ориентируются при решении этого вопроса на уровень РНК вируса иммунодефицита человека в плазме крови и на количество CD4⁺-Т-лимфоцитов. Например, показанием для начала АРТ служит высокий уровень вирусной нагрузки (более 30 000 РНК-копий на 1 мл по данным РТ-ПЦР). Эти затратные лабораторные тесты используют для определения стадии ВИЧ-инфекции и для мониторинга результатов терапии. Рекомендации ВОЗ применимы в странах с ограниченными ресурсами, где проведение указанных тестов может оказаться недоступным. Клиническая стадия заболевания (см. раздел 1.2.7) является важным критерием при решении вопроса о начале АРТ.

11.5.1. Взрослые и подростки с подтвержденной ВИЧ-инфекцией

Рекомендации для начала АРТ

Тестирование на CD4⁺-клетки доступно	Стадия 4 (ВОЗ) вне зависимости от числа CD4-клеток Стадии 1, 2 или 3 (ВОЗ) при количестве CD4-клеток менее 200 в 1 мм ³
Тестирование на CD4⁺-клетки недоступно	Стадии 3 или 4 (ВОЗ) вне зависимости от общего количества лимфоцитов Стадия 2 (ВОЗ) при общем количестве лимфоцитов менее 1 200 в 1 мм ³

Противопоказаниями для начала АРТ служат тяжелая почечная или печеночная недостаточность, а также сопутствующие неизлечимые заболевания.

11.5.2. Младенцы и дети



Рекомендации для начала АРТ

Тесты на CD4-клетки	Возраст	Диагностическое тестирование на ВИЧ-инфекцию	Рекомендации по лечению
Тесты на CD4-клетки доступны	Менее 18 мес	Положительные результаты вирусологического теста на ВИЧ ¹ Вирусологические тесты на ВИЧ недоступны, но младенец ВИЧ-положительный или родился от ВИЧ-инфицированной матери. (Примечание: тест на антитела к ВИЧ должен быть повторен в возрасте 18 мес, чтобы точно установить диагноз ВИЧ-инфекции.)	<ul style="list-style-type: none"> • Педиатрическая стадия 3 (ВОЗ) – СПИД вне зависимости от процента CD4-клеток² • Педиатрическая стадия 1 (ВОЗ) – бессимптомная или стадия 2 с долей CD4-клеток менее 20%³ • Педиатрическая стадия 3 (ВОЗ) – СПИД с долей CD4-клеток менее 20%
	Более 18 мес	Положительные тесты на антитела к ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> • Педиатрическая стадия 3 (ВОЗ) – СПИД вне зависимости от доли CD4-клеток² • Педиатрическая стадия 1 (ВОЗ) – бессимптомная или стадия 2 с долей CD4-клеток менее 15%³
Тесты на CD4-клетки недоступны	Менее 18 мес	Положительные результаты вирусологического теста на ВИЧ ¹ Вирусологические тесты на ВИЧ недоступны, но ребенок ВИЧ-положительный или родился от ВИЧ-инфицированной матери	<ul style="list-style-type: none"> • Педиатрическая стадия 3 (ВОЗ)² • Лечение не рекомендовано⁴
	Более 18 мес	Положительные тесты на антитела к ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> • Педиатрическая стадия 3 (ВОЗ)²

¹ ПЦР ДНК ВИЧ или РНК ВИЧ, или диссоциированный иммунный комплекс по антигену p24, или культура ВИЧ.

- ² Решение о начале АРВ-терапии также может быть принято у детей с тяжелой педиатрической стадией 2 (ВОЗ), если отмечается тяжелый рецидивирующий или персистирующий кандидоз полости рта не в неонатальном периоде, потеря массы тела, лихорадка или тяжелые повторные бактериальные инфекции вне зависимости от количества CD4-клеток.
- ³ Темпы снижения показателя CD4-клеток (если их определение доступно) должны учитываться при принятии решения о начале лечения.
- ⁴ Многие из клинических симптомов, указанных в классификации ВОЗ как характерные для педиатрической стадии 2 или 3, не являются специфичными для ВИЧ-инфекции. Эти симптомы часто отмечаются и у детей без ВИЧ-инфекции в странах с ограниченными ресурсами. Поэтому при невозможности проведения тестирования на CD4-клетки младенцы в возрасте до 18 мес обычно не подлежат АРТ вне зависимости от клинической симптоматики.

11.6. РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ АРВ-ПРЕПАРАТОВ

11.6.1. Взрослые и подростки ¹

Лечение АРВ-препаратами быстро эволюционирует. Клиницисты должны придерживаться самых последних рекомендаций по лечению и по дозировкам препаратов. Полезным источником самых последних сведений в этом отношении является веб-сайт ВОЗ (www.who.int/HIV).

Препарат	Доза ¹
Нуклеозидные ИОТ (НзИОТ)	
Зидовудин (ZDV)	по 300 мг 2 раза в сутки
Ставудин (d4T)	по 40 мг 2 раза в сутки (по 30 мг 2 раза в сутки при массе тела менее 60 кг)
Ламивудин (3TC)	по 150 мг 2 раза в сутки
Диданозин (ddl)	по 400 мг 1 раз в сутки (по 250 мг 1 раз в сутки при массе тела менее 60 кг)
Абакавир (ABC)	по 300 мг 2 раза в сутки
Нуклеотидные ИОТ (НтИОТ)	
Тенофовир (TDF)	по 300 мг 1 раз в сутки

Препарат	Доза ¹
Ненуклеозидные ИОТ (ННИОТ)	
Эфавиренц (EFZ)	по 600 мг 1 раз в сутки
Невирапин (NVP)	по 200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем по 200 мг 2 раза в сутки
Ингибиторы протеазы (ИП)	
Нельфинавир (NFV)	по 1250 мг 2 раза в сутки
Индинавир/ритонавир (IDV/r)	по 800 мг /100 мг 2 раза в сутки ^{2, 4}
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	по 400 мг /100 мг 2 раза в сутки (по 533 мг/133 мг 2 раза в сутки при сочетании с EFZ или NVP)
Саквинавир/ритонавир (SQV/r)	по 1000 мг/100 мг 2 раза в сутки ^{3, 4}

¹ Приведенные дозировки обычно применяются в клинической практике. Дозы, указанные в данной таблице, установлены на основании имеющихся клинических данных. Прием препаратов 1 или 2 раза в сутки признан предпочтительным, с тем чтобы способствовать большей приверженности пациента к проведению лечения. Дозировки рассчитаны на пациентов с нормальной функцией почек и печени. Дополнительная информация по каждому из препаратов может потребоваться при уточнении их дозировки для пациентов с нарушениями функции почек и печени. Коррекция дозировок возможна также в связи с потенциальным взаимодействием указанных и других лекарственных средств, назначаемых по поводу ВИЧ-инфекции или других заболеваний.

² Приведенная схема назначения препаратов обычно применяется в клинической практике. Другие IDV/r-схемы приема препаратов, которые могут варьироваться от 800 мг/200 мг 2 раза в сутки до 400 мг/100 мг 2 раза в сутки, также являются обычными для клинической практики.

³ Возможно использование как плотных, так и мягких желатиновых капсул при назначении SQV в сочетании с RTV.

⁴ Уточнение дозировок показано при комбинированном назначении препаратов из группы ННИОТ. Однако официальные рекомендации в настоящее время не могут быть предложены. Единственным советом может быть повышение дозы RTV до 200 мг 2 раза в день при его назначении в комбинации с EFZ или с NVP. Необходимы дополнительные сведения о взаимодействии между лекарственными препаратами.

11.6.2. Дети

В следующей таблице приведены дозировки АРВ-препаратов, рекомендованные детям.

Название препарата	Форма выпуска	Фармакокинетика (имеющиеся данные)	Возраст (масса тела), дозировка* и частота приема	Другие комментарии
1	2	3	4	5
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НЗИОТ)				
Зидовудин (ЗДВ)	Сироп: 10 мг/мл Капсулы: 100 мг; 250 мг Таблетки: 300 мг	Все возрасты	Менее 4 нед: по 4 мг/кг 2 раза в сутки. От 4 недель до 13 лет: по 180 мг/м ² 2 раза в сутки. Максимальная дозировка: старше 13 лет: по 300 мг 2 раза в сутки	Большой объем сиропа плохо переносят дети более старшего возраста Необходимо хранить в стеклянной посуде; разрушается на свету Можно давать с пищей Дозы по 600 мг/м ² 2 раза в сутки требуются при лечении энцефалопатии на почве ВИЧ-инфекции Не назначать одновременно с d4T (антагонистичный антиретровирусный эффект)
Ламивудин (ЗТС)	Раствор для приема внутрь: 10 мг/мл Таблетки: 150 мг	Все возрасты	Менее 30 дней: по 2 мг/кг 2 раза в сутки Старше 30 дней и при массе тела менее 60 кг: по 4 мг/кг 2 раза в сутки Максимальная доза: при массе тела более 60 кг – по 150 мг 2 раза в сутки	Переносимость хорошая Можно принимать вместе с пищей Хранение при комнатной температуре (использовать в течение 1 месяца после вскрытия) Таблетки можно запивать, смешивать с небольшим количеством воды или пищи и принимать немедленно

1	2	3	4	5
Сочетание фиксированных доз ZDV и 3ТС	Жидкая форма отсутствует Таблетки: 300 мг ZDV и 150 мг 3ТС	Подростки и взрослые	Максимальная доза: старше 13 лет или при массе более 60 кг: по 1 таблетке 2 раза в сутки	Таблетки нельзя дробить Таблетки можно запивать, смешивать с небольшим количеством воды или пищи и принимать немедленно Для детей с массой тела менее 30 кг не удаётся точно дозировать таблетки ZDV+3ТС
Диданозин (ddI, дидеоксиинозин)	Суспензия для приема внутрь (детям порошок в воде): 10 мг/мл. Во многих странах надо назначать с добавлением антицидов Разжевываемые таблетки: 25 мг; 50 мг; 100 мг; 150 мг; 200 мг Гранулы, покрытые энтеросолюбивой оболочкой, в капсулах: 125 мг; 200 мг; 250 мг; 400 мг	Все возрасты	Менее 3 мес: 50 мг/м ² 2 раза в сутки От 3 мес до 13 лет: 90 мг/м ² 2 раза в сутки или 240 мг/м ² 2 раза в сутки Максимальная доза: старше 13 лет или при массе тела более 60 кг: по 200 мг 2 раза в сутки или по 400 мг 1 раз в сутки	Суспензию хранить в холодильнике; срок годности – 30 дней; перед употреблением хорошо взбалтывать Принимать натощак или не менее чем за 30 мин до еды, или через 2 ч после еды Гранулы, покрытые энтеросолюбивой оболочкой, в капсулах можно открывать и смешивать с небольшим количеством пищи
Ставудин (d4T)	Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл Капсулы: 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг	Все возрасты	До 30 кг: по 1 мг/кг 2 раза в сутки От 30 до 60 кг: по 30 мг 2 раза в сутки Максимальная доза: при массе тела более 60 кг – по 40 мг 2 раза в сутки	Большой объем раствора Хранить в холодильнике; срок годности 30 дней, перед употреблением хорошо взбалтывать Хранить в стеклянной посуде Капсулы вскрывать и смешивать с небольшим количеством пищи, переносится хорошо (сохраняется в растворе до 24 ч при хранении в холодильнике)

Название препарата	Форма выпуска	Фармакокинетика (имеющиеся данные)	Возраст (масса тела), дозировка* и частота приема	Другие комментарии
1	2	3	4	5
Ставудин (d4Т) (окончание)				Не назначать одновременно с AZT из-за антагонистического антиретровирусного действия
Абакавир (ABC)	Раствор для приема внутрь: 20 мг/мл Таблетки: 300 мг	Для детей старше 3 мес	Менее 16 лет или при массе тела менее 37,5 кг: по 8 мг/кг 2 раза в сутки Максимальная доза: старше 16 лет или при массе тела более 37,5 кг: по 300 мг 2 раза в сутки	Сироп переносится хорошо, можно также размалывать таблетки Можно принимать одновременно с едой ПАЦИЕНТОВ СЛЕДУЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ О ВОЗМОЖНОСТИ ГИПЕРЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ Препарат следует отменять при развитии реакций гиперчувствительности
Комбинированные лекарственные препараты с фиксированными дозами ZDV, ЗТС и ABC (тризавир)	Жидкая форма отсутствует Таблетки содержат: ZDV – 300 мг, ЗТС – 150 мг и ABC – 300 мг	Подростки и взрослые	Максимальная доза: при массе тела более 40 кг – по 1 таблетке 2 раза в сутки	Таблетки нельзя дробить ПАЦИЕНТОВ СЛЕДУЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ О ВОЗМОЖНОСТИ ГИПЕРЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ Препарат отменяют при развитии гиперергических реакций Препарат в таблетках не удаётся точно дозировать для детей с массой тела менее 30 кг

1	2	3	4	5
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)				
Невиралапин (NVP)	Суспензия для приема внутрь: 10 мг/мл Таблетки: 200 мг	Все возрасты	От 15 до 30 дней: по 5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2 нед, затем по 120 мг/м ² 2 раза в сутки в течение 2 нед, затем по 200 мг/м ² 2 раза в сутки От 30 дней до 13 лет: по 120 мг/м ² 1 раз в сутки в течение 2 нед, затем 120–200 мг/м ² 2 раза в сутки Максимальная доза: старше 13 лет – по 200 мг 1 раз в сутки первые 2 нед, затем по 200 мг 2 раза в сутки	Не назначать одновременно с рифампицином Суспензия сохраняется при комнатной температуре, перед употреблением взбалтывать Можно назначать одновременно с едой НЕОБХОДИМО ПРЕДУПРЕДИТЬ РОДИТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТА О ВОЗМОЖНОСТИ ПОЯВЛЕНИЯ СЫПИ Дозировки не повышать при появлении сыпи (при умеренных или значительных высыпаниях прекратить прием препарата; после исчезновения сыпи возобновить прием препарата с начальных малых доз; прекратить прием препарата при тяжелой сыпи) Лекарственное взаимодействие
Эфавиренц (EFZ)	Сироп: 30 мг/мл (при назначении сиропа требуются более высокие дозировки, чем при назначении капсул; см. карту дозировок) Капсулы: 50 мг; 100 мг; 200 мг	Только для детей старше 3 лет	Капсулы (жидкость) для детей старше 3 лет: от 10 до 15 кг – 200 мг (270 мг = 9 мл) 1 раз в сутки От 15 до 20 кг – 250 мг (300 мг = 10 мл) 1 раз в сутки От 20 до 25 кг – 300 мг (360 мг = 12 мл) 1 раз в сутки	Содержимое капсул можно добавлять в пищу, несмотря на острый вкус. Тем не менее можно смешивать со сладостями или джемом, чтобы маскировать неприятный вкус Можно назначать с едой (избегать жирной пищи, усиливающей всасывание на 50%)

Название препарата	Форма выпуска	Фармакокинетика (имеющиеся данные)	Возраст (масса тела), дозировка* и частота приема	Другие комментарии
1	2	3	4	5
Эфавиренц (EFZ) (окончание)			<p>От 25 до 33 кг – 350 мг (450 мг = 15 мл) 1 раз в сутки</p> <p>От 33 до 40 кг – 400 мг (510 мг = 17 мл) 1 раз в сутки</p> <p>Максимальная: доза при массе тела более 40 кг – 600 мг 1 раз в сутки</p>	<p>Предпочтительно назначать перед сном, особенно первые 2 недели, чтобы снизить побочный эффект на центральную нервную систему</p>
Ингибиторы протеаз (ИП)				
Нелфинавир (NFV)	<p>Порошок (смешивается с жидкостью, принимается внутрь): 200 мг на 5 мл объема чайной ложки (50 мг на 1,25 мл ложечки)</p> <p>Таблетки: 250 мг (таблетки можно делить и добавлять в пищу или растворять в воде)</p>	<p>Все возрасты</p> <p>Однако экстенсивная фармакокинетика у младенцев весьма варьируется, что требует повышения доз у младенцев в возрасте до 1 года</p>	<p>Менее 1 года : 40–50 мг/кг 3 раза в сутки или 75 мг/кг 2 раза в сутки</p> <p>От 1 года до 13 лет: по 55–65 мг/кг 2 раза в сутки</p> <p>Максимальная доза: старше 13 лет – по 1250 мг 2 раза в сутки</p>	<p>Порошок сладковатый и слегка горчит, но скрипит на зубах и плохо растворяется</p> <p>Принимать сразу после растворения в воде, молоке и т. д. Не использовать продукты и соки с кислым вкусом, усиливающим ощущение горечи</p> <p>Из-за трудностей с приемом порошка предпочтительно использовать разломанные таблетки (даже у младенцев), если это позволяет ввести полную дозу</p> <p>Порошок и таблетки можно хранить при комнатной температуре</p> <p>Принимать с едой</p>

1	2	3	4	5
Нелфинавир (NFV) (окончание)				Лекарственные взаимодействия выражены слабее, чем у ингибиторов протеаз, содержащих ритонавир
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	<p>Раствор для приема внутрь: 80 мг/мл лопинавира и 20 мг/мл ритонавира</p> <p>Капсулы: 133,3 мг лопинавира и 33,3 мг ритонавира</p>	От 6 мес и старше	<p>От 6 месяцев до 13 лет: по 225 мг/м² – LPV и по 57,5 мг/м² ритонавира 2 раза в сутки</p> <p>Либо при расчете на массу тела: 7–15 кг – по 12мг/кг LPV и по 3 мг/кг ритонавира 2 раза в сутки; 15–40 кг: по 10 мг/кг LPV и по 2–5 мг/кг ритонавира 2 раза в сутки</p> <p>Максимальная доза: при массе тела более 40 кг – по 400 мг LPV/100 мг ритонавира (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в сутки</p>	<p>Раствор и капсулы предпочтительно хранить в холодильнике</p> <p>Возможно сохранить их при комнатной температуре до 25°С в течение 2 мес (77°F)</p> <p>Жидкая форма занимает небольшой объем, но имеет горький вкус</p> <p>Капсулы большие</p> <p>Принимать с пищей</p> <p>Лекарственные взаимодействия</p>

***Поверхность тела (м²) рассчитывают по формуле: квадратный корень из (рост в см, умноженный на массу тела в кг и деленный на 3 600).**



11.7. ВЫБОР СХЕМЫ АРТ

ВОЗ рекомендует стандартизировать и упростить режимы АРТ и перейти на эффективные программы АРТ в широком масштабе. Страны должны выбрать и широко применять единственную схему АРТ препаратами первого ряда и ограниченное число схем АРТ препаратами второго ряда. Данное клиническое руководство дает рекомендации по схемам химиотерапии препаратами первого ряда. Все детали, включая рекомендации по схемам с препаратами второго ряда, содержит Руководство ВОЗ «Антиретровирусная терапия в регионах с ограниченными ресурсами» («Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited setting»). Результаты клинических испытаний и контроль лекарственной устойчивости должны давать информацию для политики выбора рекомендуемых схем лечения препаратами первого и второго ряда.

11.7.1. Взрослые

Рекомендуемые комбинированные схемы без использования ИП

Два препарата из группы НЗИОТ (например, зидовудин/ламивудин) плюс один препарат из группы ННИОТ (либо невирапин, либо эфавиренц)

или

три препарата из группы НЗИОТ (включая абакавир), например, зидовудин/ламивудин/абакавир.

Альтернативой указанным схемам лечения (не в порядке предпочтения) могут служить:

зидовудин плюс диданозин;

ставудин плюс ламивудин или диданозин.

зидовудин и ставудин не следует назначать одновременно из-за их взаимного антагонистического действия. Диданозин и залцитабин могут приводить к усиленному нейротоксическому эффекту и поэтому не должны назначаться одновременно.

Рекомендуемые комбинированные схемы, содержащие ИП

Два препарата из группы НЗИОТ плюс один из группы ИП (например, зидовудин/ламивудин/индинавир).

Данные схемы являются вполне эффективными. Однако их недостатками являются необходимость комплексного дозирования, лекарственный антагонизм с рифампицином и токсичность ИП при длительном назначении.

Рекомендуемые схемы комбинации АРВ-препаратов первого ряда для взрослых и подростков с установленной ВИЧ-инфекцией

Схема*	Особенности у беременных	Основная токсичность
ZDV/ЗТС/EFZ или ZDV/ЗТС/NVP	Замена NVP на EFZ у беременных женщин или у женщин, которым нельзя применять эффективную контрацепцию	Анемия, вызываемая ZDV Нарушения со стороны ЦНС, связанные с EFZ Возможное тератогенное действие EFZ Гепатотоксичность и тяжелые высыпания, связанные с NVP
ZDV/ЗТС/ABC	Ограниченные данные о безопасности приема ABC	Анемия, вызываемая ZDV Гиперчувствительность к ABC
ZDV/ЗТС/ИП** или ZDV/ЗТС/NFV	Ограниченные данные о безопасности приема LPV Преимущественно косвенные данные о безопасности приема NFV	Анемия, вызываемая ZDV Диарея, связанная с NFV Нефролитиаз, связанный с IDV Нарушения метаболизма обусловленные ИП

*Комбинация ZDV/ЗТС внесена в первоначальный список рекомендованных схем в связи с ее эффективностью, клиническими испытаниями, оценкой токсичности и доступности лекарственной формы в фиксированных дозах. Возможны также и другие комбинации препаратов из группы НЗИУТ, в том числе d4T/ЗТС, d4T/ddI и ZDV/ddI. Выбор их зависит от решений, принимаемых каждой из стран. Сочетание ZDV/d4T не следует применять из-за выраженного антагонизма между этими препаратами.

**К ИП относятся IDV, LPV и SQV.

11.7.2. Дети

Было проведено весьма небольшое число исследований по АРТ у детей. Эти исследования подтвердили, что многие различные схемы применения АРВ-препаратов дают во многом сходные результаты, обеспечивая улучшение ряда принятых показателей. Большинство АРВ-препаратов, применяемых у взрослых, в такой же степени применимы и у детей при назначении в соответствующей форме. Это касается, прежде всего, дозирования препаратов, рассчитываемого либо по площади поверхности тела, либо по массе тела. Схемы лечения препаратами первого ряда включают назначение ZDV/ЗТС в сочетании либо с нуклеозидами (NVP или EFZ), либо с ABC. Дети в возрасте до 3 лет не должны получать EFZ из-

за недостаточной информации о приемлемых дозировках. Для детей старше 3 лет EFZ является препаратом выбора из группы ННИОТ, если АРТ назначается до того, как завершена противотуберкулезная химиотерапия с использованием рифампицина.

Схемы комбинированной АРВ-терапии препаратами первого ряда, рекомендованные для детей¹

Схема	Комментарии
ZDV/3TC ² плюс ABC	Предпочтительна для детей, получающих одновременно противотуберкулезную терапию
ZDV/3TC ² плюс ННИОТ	Выбор препаратов из группы ННИОТ: <ul style="list-style-type: none"> • до 3 лет или при массе тела до 10 кг – NVP • старше 3 лет или при массе тела более 10 кг – NVP или EFV

¹ Каждая страна должна выбрать приемлемую схему или схемы лечения в соответствии с собственными соображениями и предпочтениями.

² Наиболее значительный клинический эксперимент был проведен с использованием ZDV/3TC. Поэтому именно они признаны основными препаратами выбора среди НЗИОТ. Могут использоваться иные двойные комбинации препаратов из группы НЗИОТ, в том числе ZDV/ddl, d4T/3TC, d4T/ddl и ddI/3TC. Никогда не следует назначать комбинацию ZDV/d4T из-за взаимного антагонизма.

11.8. МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ АРТ

Мониторинг эффективности проводится по следующим показателям:

клиническое улучшение, проявляющееся

- увеличением массы тела;
- снижением частоты и тяжести патологии, связанной с ВИЧ (инфекции и злокачественные новообразования);

увеличением общего количества лимфоцитов;

улучшением показателей биологических маркеров ВИЧ-инфекции (при возможности);

- количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов;
- уровнем РНК ВИЧ в плазме крови.

Все АРВ-препараты оказывают побочное действие, специфичное для каждой из групп этих препаратов.

Препараты группы НЗИОТ:	жировые изменения в печени, молочнокислый ацидоз, синдром липодистрофии при длительном приеме
Препараты группы ИП:	синдром липодистрофии, повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, повышение уровня глюкозы в крови, эпизоды кровотечений у больных гемофилией
Препараты группы ННИОТ:	высыпания на коже, нарушения уровня ферментов печени/гепатит

Лактоацидоз вызывается токсическим действием НЗИОТ на клеточные митохондрии. Оставаясь нераспознанным, он потенциально может привести к фатальному исходу. Развитие лактоацидоза должно быть заподозрено при развитии у пациента слабости, тошноты, рвоты и болей в животе.

Синдром липодистрофии имеет хорошо различимые признаки. Исчезают жировые отложения в области лица, поясницы и ягодиц. В то же время жир накапливается в центральных участках, на животе, груди и заднем отделе шеи (так называемый бычий горб). Повышение уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови нередко ассоциируется с липодистрофией.

Отмечаются также следующие характерные побочные реакции на препараты:

НЗИОТ

зидовудин	тошнота, головные боли, слабость, боли в мышцах, миопатия, анемия, агранулоцитоз
диданозин	тошнота, диарея, нейропатия, панкреатит
залцитабин	невропатия, панкреатит, язвенный отит
ставудин	невропатия, панкреатит
ламивудин	тошнота, головные боли, слабость, боли в мышцах, анемия, агранулоцитоз
абакавир	тошнота, слабость, нарушения сна, реакция гиперчувствительности

ННИОТ

невирапин
эфавиренц
делавирдин
ИП

высыпания, гепатит
нейро-психические нарушения
головные боли

саквинавир
ритонавир

тошнота, диарея
тошнота, диарея, слабость, повышенная чувствительность кожи, нарушения вкуса, онемение вокруг рта

индинавир
нелфинавир
ампренавир

тошнота, боли в животе, головные боли, камни в почках
диарея, тошнота, высыпания на коже
тошнота, рвота, диарея, нарушения вкуса, психические сдвиги, периферические онемения

лопинавир/рито-
навир

боли в животе, диарея, утомляемость, головные боли, тошнота, рвота, панкреатит

Мониторинг переносимости и безопасности АРВ-терапии предусматривает клиническое наблюдение и проведение лабораторных анализов. К числу лабораторных исследований относятся полный клинический анализ крови, определение активности ферментов печени, амилазы сыворотки крови (панкреатит), уровня глюкозы, триглицеридов и креатинфосфокиназы (миопатия). Разные схемы АРВ-терапии предусматривают проведение различных лабораторных тестов.

11.10. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ АРВ-ПРЕПАРАТАМИ И ПРЕПАРАТАМИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Существуют многообразные взаимодействия между АРВ-препаратами и другими лекарственными средствами. Наиболее обычными примерами подобного взаимодействия являются: взаимодействие между зидовудином и котримоксазолом; взаимодействие между ИП и кетоконазолом или флюконазолом.

- Триметоприм-сульфаметоксазол (бисептол) при назначении одновременно с зидовудином может вызывать дополнительный гемотоксический эффект.
- Противогрибковые препараты, например кетоконазол или флюконазол, могут угнетать метаболизм ИП. Результатом этого может стать повышение концентрации ИП в сыворотке крови и повышение риска их токсического действия.

11.11. АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

11.11.1. Взаимодействие препаратов

Рифампицин стимулирует активность цитохрома Р-450 в ферментативной системе печени, который осуществляет метаболизм ИП и ННИОТ. Это способно снизить уровень ИП и ННИОТ в крови. В свою очередь ИП и ННИОТ могут усиливать или подавлять эту же ферментную систему, что приводит к изменению уровня рифампицина в крови. Возможность подобных лекарственных взаимодействий способна привести к неэффективности действия АРВ-препаратов и лечения туберкулеза или к повышению опасности токсических побочных реакций.

Изониазид может провоцировать развитие периферической невропатии. Препараты из группы НЗИОТ (диданозин, залцитабин и ставудин) также способны вызывать периферическую невропатию. Одновременное назначение этих препаратов и изониазида потенцирует их токсическое действие. Теоретически существует вероятность взаимодействия между изониазидом и абакавиром.

11.11.2 Совместное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции

У больных туберкулезом, развившимся на фоне ВИЧ-инфекции (особенно с положительным результатом бактериоскопии мокроты), в первую очередь следует лечить туберкулез (необходимость предупредить передачу туберкулеза). Однако при условии тщательного наблюдения подобные пациенты могут одновременно принимать как противотуберкулезные, так и АРВ-препараты. Необходимо особое внимание при решении вопроса о начале АРВ-терапии. Например, в ситуации повышенной опасности смертельного исхода (диссеминированный туберкулез или количество CD4-клеток ниже 200/мм³) необходимо начинать АРВ-терапию одновременно с противотуберкулезной химиотерапией. С другой стороны, АРВ-терапия может не назначаться при первых проявлениях ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты, если нет непосредственной угрозы для жизни больного. Безопаснее отложить назначение АРВ-терапии до завершения начальной (интенсивной) фазы лечения туберкулеза. Это уменьшает вероятность появления синдрома иммунной реконституции и устраняет риск лекарственного взаимодействия между рифампицином и ИП.

11.11.3. Синдром иммунной реконституции

Больные туберкулезом, развившимся на фоне ВИЧ-инфекции, в редких случаях могут отмечать временное ухудшение состояния после начала

противотуберкулезной терапии. Это выражается нарастанием симптоматики и увеличением специфических изменений на рентгенограммах. Подобные парадоксальные реакции у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом рассматриваются как результат иммунной реконституции. Последняя является результатом одновременного назначения противотуберкулезной и АРВ-терапии. Симптомы и признаки синдрома иммунной реконституции могут включать лихорадку, лимфаденопатию, выраженные изменения со стороны центральной нервной системы и нарастание изменений на рентгенограммах легких. Установление диагноза синдрома иммунной реконституции требует очень тщательной оценки ситуации, чтобы исключить другие причины, в особенности неэффективность лечения туберкулеза. Назначение преднизолона (по 1–2 мг/кг в течение 1–2 нед с последующим постепенным снижением доз) может помочь при развитии данного синдрома. Однако убедительных данных подобного эффекта не имеется.

II. II. 4. Возможности АРТ у больных туберкулезом

Отмечают следующие возможности выбора при назначении АРТ больным туберкулезом:

- отложить назначение АРВ-препаратов до завершения курса противотуберкулезной химиотерапии;
- отложить назначение АРВ-препаратов до завершения начальной (интенсивной) фазы противотуберкулезной химиотерапии, а затем использовать этамбутол и изониазид в поддерживающей фазе продолжения химиотерапии;
- проводить противотуберкулезную химиотерапию по схеме с использованием рифампицина и одновременно назначать эфавиренц в сочетании с двумя препаратами из группы НЗИОТ.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

Bartlett JG, Gallant JE. *Medical management of HIV infection*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University School of Medicine, 2000–2001.

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, 356: 1423–1430.

Harrington M, Carpenter CCJ. World AIDS Series: Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*, 2000, 355: 2147–2152.

Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV infected persons. *AIDS*, 1999; 13: 435–445.

World Health Organization. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*. 2003 revision. Geneva (www.who.int/hiv).

Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, Kaluwa O, Salaniponi FM. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 2001, 358: 410–14.

Harries AD, Hargreaves NJ, Chimzizi R, Salaniponi FM. Highly active antiretroviral therapy and tuberculosis control in Africa: synergies and potential. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80: 464–469.

12.1. ВВЕДЕНИЕ

Другие ВИЧ-ассоциированные заболевания могут уже иметься или развиться в последующем у любого больного ТБ/ВИЧ вне зависимости от того, имеет ли он доступ к АРТ. Данная глава является кратким руководством по ведению таких больных в стационарных медицинских учреждениях районного уровня. В заключении данной главы даны инструкции по профилактике ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Терапия в целом вполне доступна в условиях большинства районных стационаров. Более детальная информация по данной проблеме приведена в опубликованных ВОЗ руководствах: «Руководство по клиническому ведению ВИЧ-инфекции у взрослых и детей» (“Guidelines for the clinical management of HIV infection for adults and for children”) и «Лечение инфекций, передаваемых половым путем» (Management of sexually transmitted infections). Клиницист всегда должен контролировать правильность назначаемых дозировок препаратов.

12.2. КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В целом возбудители заболеваний могут быть высоковирулентными (высокопатогенными) или слабовирулентными (слабопатогенными). Высоковирулентные возбудители могут вызывать заболевание у лиц с нормальным иммунным статусом. Слабовирулентные возбудители обычно патогенны для лиц с иммунодефицитом. Степень тяжести ВИЧ-инфекции и связанная с ней степень подавления иммунитета являются главным фактором, определяющим как патогенность возбудителей, так и характер клинических проявлений заболевания. Высоковирулентные возбудители (например, пневмококки, нетифоидные сальмонеллы и микобактерии туберкулеза) способны вызывать заболевание на любом из этапов течения ВИЧ-инфекции. Патогенные возбудители со слабой вирулентностью (например, кандиды, *Cryptococcus neoformans*, токсоплазмы, цитомегаловирус, *Pneumocystis carinii*) и атипичные микобактерии вызывают заболевания на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Диссеминированные поражения чаще отмечаются на более позднем этапе ВИЧ-инфекции с характерным для него более глубоким подавлением иммунитета. Клинические стадии ВИЧ-инфекции, предложенные ВОЗ, отражают описанную характеристику заболеваний. Действительно, заболевания, вызываемые возбу-

дителями со слабой вирулентностью, и диссеминированные поражения характерны для 4-й стадии ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков, а также для 3-й стадии – у детей. Инфекции, вызываемые высоковирулентными возбудителями, как правило, легче диагностируются и быстрее поддаются специфической терапии, чем поражения, вызываемые возбудителями со слабой вирулентностью.

Спектр заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов варьируется в различных регионах. В странах Африки, расположенных к югу от Сахары, доминируют болезни, вызываемые бактериальными и микобактериальными возбудителями с высокой вирулентностью (пневмококки, нетифоидные сальмонеллы, микобактерии ТБ). Именно подобные возбудители эндемичны для жителей бедных перенаселенных районов с низким уровнем санитарной культуры. Туберкулез в этом регионе стал ведущей причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов, ответственной более чем за треть всех летальных исходов при СПИДе в мире. Там же в последнее время отмечается ассоциация между ВИЧ-инфекцией и увеличением частоты клинически выраженной малярии. Важную роль в этом регионе играют также и условно-патогенные возбудители со слабой вирулентностью (в частности, криптококки и токсоплазмы). В отличие от этого в индустриально развитых странах данные возбудители встречаются сравнительно редко, а ведущее место занимают *Pneumocystis carinii* и атипичные микобактерии. Спектр заболеваний у ВИЧ-положительных пациентов в других регионах мира изучен далеко не полностью, тем не менее можно полагать, что он мало отличается от картины, наблюдаемой в большинстве развивающихся стран.

Около 90% всех ВИЧ-инфицированных лиц проживают в развивающихся странах Африки и Юго-Восточной Азии. Поэтому основная часть заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, в мировом масштабе вызывается сравнительно ограниченным числом возбудителей обычных инфекционных процессов, а именно: микобактериями ТБ, пневмококками и нетифоидными сальмонеллами. Диагноз этих инфекций вполне возможен в лечебных центрах или же на уровне районных больниц. Лечение таких инфекций обычно вполне успешно проводится недорогими, доступными и эффективными антимикробными препаратами. Например, курс противотуберкулезной химиотерапии в некоторых странах Африки может стоить всего около 10 долл. США (хотя в странах, расположенных к югу от Сахары, – дороже). Таким образом, диагностика и лечение обычных, связанных с ВИЧ-инфекцией заболеваний, вызванных высокопатогенными возбудителями, вполне возможны и доступны. Остается необходимость в усилении способности учреждений здравоохранения осуществлять диагностику и лечение подобных заболеваний. Это способно резко

снизить долю связанных с ВИЧ-инфекцией болезней в показателях заболеваемости и смертности. ВОЗ разработала список обязательных лекарственных средств для лечения обычных заболеваний, ассоциирующихся с ВИЧ-инфекцией. Во многих странах мира лечение ряда ассоциированных с ВИЧ-инфекцией заболеваний (включая вызванные вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом и атипичными микобактериями) и новообразований (включая саркому Капоши и неходжкинскую лимфому) остается весьма дорогим и малодоступным.

12.3. ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Человек, не соблюдающий правил безопасного секса, рискует заразиться различными инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Поэтому если у пациента выявлена какая-либо ИППП, то весьма вероятно, что у него имеются также и другие ИППП, в том числе и ВИЧ-инфекция, обычно передаваемая половым путем. Больные ТБ с ВИЧ-инфекцией весьма часто страдают также и другими ИППП. Данный раздел содержит краткую информацию о лекарственной терапии ИППП. При лечении такого пациента не следует забывать о проведении разъяснительной работы, консультирования, об обеспечении презервативами, а также об обследовании партнера.

12.3.1. Синдромный подход к лечению ИППП

Точный диагноз ИППП часто оказывается невозможным. Поэтому ВОЗ разработала принципы «синдромного» подхода к лечению таких пациентов. Этот принцип основан на распознавании сразу целой группы симптомов и признаков (синдромы). Лечение, рекомендованное при каждом из подобных синдромов, позволяет добиться излечения большинства инфекций, вызвавших развитие соответствующего синдрома. В таблице приведены рекомендуемые схемы лечения синдромов, чаще всего наблюдающихся при различных ИППП в ситуациях, когда невозможно провести лабораторное обследование.

Синдром	План лечения
Мужчины	
Выделения из уретры	Лечение гонореи и хламидиоза
Женщины	
Цервицит	Лечение неосложненной гонореи и хламидиоза
Вагинальные выделения	Лечение вагинита (кандидозный, трихомонадный или бактериальный вагинит) Лечение цервицита (при значительном количестве возбудителей гонореи и хламидиоза)

Синдром План лечения

Мужчины и женщины

Язвы в области половых органов (Лечение сифилиса и мягкого шанкра а также герпеса при значительной распространенности вируса простого герпеса)

Паховый лимфогранулематоз

– с изъязвлением Лечение сифилиса и мягкого шанкра

– без изъязвления Лечение пахового лимфогранулематоза

12.3.2. Схемы лечения распространенных ИППП

Таблица, приведенная ниже, приводит описание схем лечения наиболее распространенных ИППП.

Не следует назначать ципрофлоксацин или тетрациклин больным в период беременности. Не рекомендовано использовать тетрациклин при лечении детей.

ИППП	Схема лечения
Гонорея (неосложненная)	ципрофлоксацин 500 мг перорально (п/о) однократно, ИЛИ цефтриаксон 250 мг внутримышечно (в/м) однократно, ИЛИ цефиксим 400 мг п/о однократно, ИЛИ спектиномицин 2 г в/м однократно, ИЛИ триметоприм 80 мг / сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) 10 таблеток п/о однократно, ИЛИ гентамицин 240 мг в/м однократно
Хламидиоз	доксциклин по 100 мг п/о 2 раза в течение 7 дней, ИЛИ тетрациклин по 500 мг п/о 4 раза в день в течение 7 дней, ИЛИ эритромицин по 500 мг п/о 4 раза в день в течение 7 дней
Первичный сифилис (шанкр)	бензатинпенициллин G 2,4 млн ЕД в/м однократно (часто делят на 2 дозы в разные точки), ИЛИ прокаинопенициллин G по 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 10 дней, ИЛИ (если у больного аллергия к пенициллину) тетрациклин по 500 мг п/о 4 раза в день в течение 15 дней, ИЛИ доксциклин по 100 мг п/о 2 раза в день в течение 15 дней, ИЛИ эритромицин по 500 мг п/о 4 раза в день в течение 15 дней
Мягкий шанкр	эритромицин по 500 мг п/о 3 раза в течение 7 дней, ИЛИ ципрофлоксацин по 500 мг п/о 2 раза в день в течение 3 дней, ИЛИ цефтриаксон 250 мг в/м однократно, ИЛИ ацитромицин 1 г п/о однократно, ИЛИ ТМП-СМЗ по 2 табл. п/о 2 раза в день в течение 7 дней

ИППП	Схема лечения
Паховый лимфогранулематоз	доксициклин по 100 мг п/о 2 раза в день в течение 14 дней, ИЛИ тетрациклин по 500 мг п/о 4 раза в день в течение 14 дней, ИЛИ эритромицин по 500 мг п/о ежедневно в течение 14 дней, ИЛИ сульфадиазин по 1 г п/о 4 раза в день в течение 14 дней
Кандидоз	нистатин 100 000 ЕД, интравагинально 1 раз в день в течение 14 дней, ИЛИ миконазол или клотримазол 200 мг интравагинально 1 раз в день в течение 3 дней, ИЛИ клотримазол 500 мг интравагинально однократно
Трихомоноз	метронидазол 2 г п/о однократно ИЛИ метронидазол по 400–500 мг п/о 2 раза в день в течение 7 дней
Бактериальный вагиноз	метронидазол 2 г п/о однократно ИЛИ метронидазол по 400–500 мг п/о 2 раза в день в течение 7 дней

12.4. ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПОЛОСТИ РТА

Диагностика ВИЧ-ассоциированных поражений кожи и слизистых оболочек полости рта обычно основана на характерной клинической картине. Ниже в таблице приведены сведения о лечении таких поражений в соответствии с диагнозом.

Поражения кожи

- Вирусные инфекции

Инфекция	Местное лечение	Лекарственная терапия	
		взрослые	дети
Простой герпес (полости рта и генитальный)	Местное лечение (регулярная санация и профилактика вторичной бактериальной инфекции)	Ацикловир перорально (п/о) 5 раз в день до излечения	
		200 мг	до 2 лет – 100 мг старше 2 лет – по 200 мг

Инфекция	Местное лечение	Лекарственная терапия	
		взрослые	дети
Опоясывающий лишай	Местное лечение (регулярная санация и профилактика вторичной бактериальной инфекции)	Анальгезия	
		Ацикловир	
		800 мг п/о 5 раз в день не менее 7 дней	20 мг/кг (максимально 800 мг) 4 раза в день в течение 5 дней
Бородавки перианальные или генитальные (вирус папилломы человека)	Местно 20% раствор подофилина 1–2 раза в неделю до исчезновения бородавок Трихлоруксусная кислота Криотерапия		
Контагиозный моллюск	Лечение можно не проводить ИЛИ проткните каждое из поражений иглой или заостренным стержнем и обработайте тампоном, смоченным фенолом Трихлоруксусная кислота Криотерапия		

• Грибковые инфекции

Инфекция	Местное лечение	Лекарственная терапия	
		взрослые	дети
Дерматофитии (микоз стоп, туловища, паховый)	Мазь Уитфилда или краска Каstellани Местно антигрибковые препараты 1% клотримазол 2% миконазол	При устойчивости гризеофульвин	
		500 мг п/о 2 раза в день	10 мг/кг п/о дробно или в один прием
Кандидоз	Местно 1% водный раствор генцианового фиолетового или нистатиновая мазь 2 раза в день до излечения Противогрибковые препараты местного применения		

Инфекция	Местное лечение	Лекарственная терапия	
		взрослые	дети
Кожный криптококкоз / гистоплазмоз		Системная противогрибковая терапия	

• Бактериальные инфекции

Инфекция	Местное лечение	Лекарственная терапия	
		взрослые	дети
Импетиго, фурункулез		Пенициллин V п/о 4 раза в день в течение 1–2 нед	
		500 мг	до 1 года – 62,5 мг 1–5 лет – 125 мг 6–12 лет 250 мг
		ИЛИ флюклоксациллин п/о 4 раза в день в течение 1–2 нед	
		500 мг	до 2 лет – четверть взрослой дозы 2–10 лет – половина взрослой дозы
Пиомиозит	Хирургическое лечение	Дополнительно антибиотики (как при импетиго)	
		ИЛИ эритромицин п/о 4 раза в день в течение 1–2 нед	
		500 мг	до 2 лет – 125 мг 2–8 лет – 250 мг старше 8 лет – 250–500 мг
Бациллярный ангиоматоз (возбудитель <i>Bartonella henselae</i>) (поражения напоминают саркому Капоши; точный диагноз – при биопсии).		Эритромицин п/о 4 раза в день в течение 8 нед	
		500 мг	До 2 лет – 125 мг 2–8 лет 250 мг старше 8 лет – 250–500 мг
		Доксициклин п/о 2 раза в день в течение 8 нед	
		100 мг (не назначать во время беременности и грудного вскармливания)	Не назначать детям до 12 лет

• Другие заболевания

Инфекция	Местное лечение	Лекарственная терапия	
		взрослые	дети
Зуд без изменений на коже	Раствор каламина Антигистаминные средства		
Папулезный фолликулит (зудящий папулезный дерматоз; эозинофильный фолликулит)	Раствор каламина Местно антигрибковые препараты в сочетании с 1% гидрокортизоновой мазью Сильные кортикостероиды для местного применения	Антигистаминные препараты	
		Метронидазол 2 раза в день в течение 7–14 дней	
Себорейный дерматит	Противогрибковые шампуни, ИЛИ местно противогрибковые препараты совместно с кортикостероидами, ИЛИ местно 1% гидрокортизоновую мазь Сильные кортикостероиды для местного применения	Кетоконазол п/о в тяжелых случаях	
		200 мг 2 раза в день	7,5 мг/кг каждые 8 ч 3 мг/кг в сутки
Ихтиоз (сухая чешуйчатая кожа)	Смягчающие средства (например, крем на водной основе)		
Псориаз	Обычное лечение псориаза (например, салицило-дегтярная мазь 2 раза в день)		
Чесотка	Местно 25% раствор бензилбензоата Местно линданный лосьон	Ивермектин 200 мкг/кг однократно наряду с местным лечением	
Саркома Капоши	Местное лечение поражений Радиотерапия	Химиотерапия	

• Поражения полости рта

Инфекция	Местное лечение	Лекарственная терапия	
		взрослые	дети
Кандидоз слизистых оболочек полости рта	<p>Местно противогрибковые препараты, такие, как амфотерицин, лозенгез, нистатин, нистатиновые пастилки/пессарии; нистатиновые капли 100 000 ЕД 3 раза в день, ИЛИ нистатиновые pessaries по 1 штуке каждые 4 ч, ИЛИ таблетки нистатина по 500 000 ЕД 4 раза в день</p> <p>При недоступности нистатина использовать генциановый фиолетовый 0,25–0,5%</p> <p>Во всех случаях продолжительность лечения 7–14 дней</p> <p>Без профилактики в последующем нередко развиваются рецидивы</p>	При устойчивости – кетоконазол п/о на 14 дней	
		200 мг 2 раза в день	3 мг/кг в сутки
		флюконазол на 14 дней как альтернатива при устойчивости (кроме детей в возрасте до 1 года)	
		100 мг в сутки	2 мг/кг в сутки
Волосная лейкоплакия	Лечения не требуется		
Ангулярный хейлит	Местно противогрибковые препараты, например 1% клотримазоловая мазь		
Гингивит/одонтогенные абсцессы		Метронидазол п/о в течение 7 дней	
		400 мг 3 раза в день	7,5 мг/кг каждые 8 ч
		И/ИЛИ пенициллин V в течение 7 дней	
		500 мг 4 раза в день	До 1 года – 62,5 мг 1–5 лет – 125 мг 6–12 лет – 250 мг
Афтозные язвы	<p>Орошения полости рта растворами кортикостероидов и тетрациклина</p> <p>Местно кортикостероиды</p>	<p>Преднизолон п/о</p> <p>Ацикловир п/о (Талидомид п/о)</p> <p>200 мг в сутки в резистентных случаях)</p>	

12.5. ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

12.5.1. Поражения органов дыхания у взрослых

У некоторых больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ, в процессе противотуберкулезной химиотерапии улучшения не наступает, напротив, иногда наблюдается даже ухудшение. У таких пациентов сохраняются старые и могут появляться новые симптомы, например кашель, одышка, боли в груди. Прежде всего проверьте, действительно ли больной принимает назначенные ему противотуберкулезные препараты. Затем подумайте о возможности следующих ситуаций:

Исходный диагноз

ТБ легких при отрицательных результатах бактериоскопии мазков мокроты

ТБ легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты

Возможные ситуации

Неточный диагноз, например, иной возбудитель, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких

Пациент не соблюдает назначенную схему химиотерапии, лекарственная устойчивость возбудителя ТБ, сопутствующая инфекция иным возбудителем

Приведенная на следующей странице схема показывает тактику ведения ВИЧ-положительного больного ТБ легких, у которого во время проведения противотуберкулезной химиотерапии не наблюдается улучшения или даже наступает ухудшение.

Ниже в таблице перечислены основные бактериальные патогены, вызывающие вторичные пневмонии у больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мазка мокроты, и методы лечения.

Возбудитель

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Staphylococcus aureus

Грамотрицательные бактерии

Лечение

Пенициллин или ТМП-СМЗ

Амоксициллин или ТМП-СМЗ

Флуклоксациллин или хлорамфеникол

Хлорамфеникол (и гентамицин при необходимости)

12.5.2. Поражения органов дыхания у детей

ВИЧ-инфицированные дети, болеющие ТБ, в столь же высокой степени подвержены другим респираторным инфекциям и часто умирают,

Гипертонический солевой раствор (3–5%) помогает индуцировать отхождение мокроты



несмотря на проводимую противотуберкулезную терапию. Главная причина плохого ответа на противотуберкулезное лечение такая же, как и у детей без легочного ТБ. Трудности диагностики ТБ легких у детей связаны с тем, что это заболевание может быть принято за другие ассоциируемые с ВИЧ-инфекцией заболевания (см. главу 4). Большинство детей, получающих противотуберкулезную терапию, остаются больными ТБ с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты. Если подобное лечение им не помогает, то следует предположить другое заболевание, например лимфоцитарную интерстициальную пневмонию (ЛИП) или сердечную недостаточность. Во всех случаях следует иметь в виду, прежде всего, плохую приверженность к назначенному лечению, являющуюся причиной его неэффективности.

Развитие смешанной респираторной инфекции является характерной особенностью ВИЧ-инфицированных детей. Развитие бактериальной пневмонии относится к весьма обычным осложнениям легочного ТБ у детей. Основные возбудители бактериальных пневмоний приведены выше. Лечение в подобных ситуациях должно проводиться в соответствии с руководством по интегрированному ведению заболеваний у детей. Ребенка с тяжелой пневмонией помещают в больницу и назначают 4 раза в сутки (при необходимости также и кислород). Если улучшение не наступает через 48 ч, то переходят на лечение гентамицином по 7,5 мг/кг внутримышечно 1 раз в день и клотримидином по 50 мг/кг внутримышечно или внутривенно каждые 6 ч.

ВИЧ-инфицированные дети с подозрением на ТБ в действительности могут страдать ЛИП, или же у них может иметь место смешанная инфекция. ЛИП также часто осложняется развитием острой бактериальной пневмонии. Клиническими признаками, позволяющими заподозрить ЛИП, являются генерализованная симметричная лимфаденопатия, увеличение и уплотнение околушных слюнных желез и утолщение концевых фаланг пальцев. Типичные изменения на рентгенограммах грудной клетки заключаются в двусторонних ретикулонодулярных изменениях интерстиция и в прикорневой лимфаденопатии. Длительный респираторный дистресс у ребенка с ЛИП служит показанием для назначения преднизолона из расчета 1–2 мг/кг на протяжении 2–4 нед с постепенным снижением дозировки в последующие 2 нед.

12.6. ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

12.6.1. Дисфагия

Воспалительные поражения пищевода при ВИЧ-инфекции могут быть связаны с различными причинами. Клинические их проявления остаются одинаковыми – это боли при глотании. Наиболее частой причиной дисфагии при ВИЧ-инфицированности является кандидоз. Диагноз других причин развития дисфагии требует проведения эндоскопии, биопсии и наличия хорошей лабораторной службы.

Если нет возможности обследовать ВИЧ-положительного больного с дисфагией, то рекомендовано провести эмпирическое лечение пероральными антигрибковыми препаратами. Если имеется возможность рентгенологического исследования, то глоток бариевой смеси выявляет характерные изъязвления слизистой оболочки. При гастроскопии обнаруживают белые бляшки, а биопсия позволяет подтвердить диагноз.

Причина дисфагии	Лечение	
	взрослые	дети
Кандидозный эзофагит	Нистатин 4 раза в день в течение 1–14 дней	
	По 500 000 ЕД ИЛИ нистатиновые пессарии по 100 000 ЕД каждые 4 ч	100 000 ЕД
	Кетоконазол в течение 7–14 дней	
	по 200 мг 2 раза в день	по 3 мг/кг в сутки
	ИЛИ флуконазол в течение 7–14 дней	
	100 мг 1 раз в день	не рекомендован детям до 1 года по 1–2 мг/кг в сутки
Профилактика – нистатиновые пастилки ИЛИ флуконазол пожизненно		
Простой герпес	Ацикловир	
	по 800 мг п/о 5 раз в день в течение 7–10 дней	по 20 мг/кг (максимально 800 мг) 4 раза в сутки в течение 5 дней
Цитомегаловирусная инфекция	Лечение (ганцикловир или фоскарнет внутривенно) очень дорого и обычно недоступно	
Язвы неизвестной этиологии	Преднизолон в течение 2 нед с последующим снижением до полной отмены	
	по 40 мг в день	

Ниже в таблице суммированы сведения об этиотропном лечении дисфагии.

12.6.2. Диарея у взрослых

Введение

Эпизоды острой, рецидивирующей и хронической диареи относятся к весьма обычным нарушениям, отмечающимся у 60% всех ВИЧ-инфицированных пациентов на определенных этапах заболевания. Характерными проявлениями ее являются тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, потеря массы тела и дегидратация.

Регидратация

У каждого пациента с синдромом диареи необходимо оценить состояние водно-солевого обмена. Большинство пациентов с умеренной или выраженной дегидратацией нуждаются в назначении внутрь регидратационного раствора. Немногие пациенты с наиболее тяжелой дегидратацией нуждаются во внутривенном введении жидкостей.

Обследование пациента

Если имеется соответствующая возможность, то несколько образцов фекалий направьте на бактериоскопическое исследование и на посев. С помощью соответствующей окраски препаратов можно поставить диагноз криптоспороза, изоспороза или микроспороза. Посев кала позволяет обнаружить сальмонеллы, шигеллы и клостридии.

Лечение

Этиология диарейного синдрома остается в большинстве случаев неизвестной. Поэтому лечение в подобных случаях является эмпирическим. В некоторых случаях (если диарейный синдром обусловлен *Isospora belli*) хорошие результаты дает лечение триметопримом-сульфаметоксазолом (ТМП-СМЗ). В других случаях (если причиной диареи являются микроспоридии) положительный эффект наступает от приема метронидазола или альбендазола.

Иногда вам удастся установить этиологию диареи. Многие из поддающихся лечению заболеваний вызываются обычными возбудителями, обнаруживаемыми в загрязненной окружающей среде. В приведенной ниже таблице перечислены возбудители заболеваний и действующие на них препараты.

Диагноз	Лечение
Бактериальные инфекции	
Сальмонеллез	триметоприм 80 мг/сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки 2 раза в день в течение 7 дней ИЛИ хлорамфеникол по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней
Шигеллез	триметоприм 80 мг/сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки 2 раза в день в течение 7 дней ИЛИ налидиксовая кислота по 1 г 4 раза в день в течение 7 дней ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день в течение 3–7 дней
<i>Campylobacter jejuni</i>	эритромицин по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день в течение 3–7 дней
<i>Clostridium difficile</i>	метронидазол по 400 мг 3 раза в день в течение 7–14 дней ванкомицин по 250 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней

Диагноз	Лечение
Протозойные инфекции	
Криптоспоридиоз	только симптоматическое лечение парамомицин (эффективен только в крайних случаях)
Изоспороз	триметоприм 80 мг/сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки 2 раза в день в течение 7–14 дней
Микроспороз (<i>Enterocytozoon bieneus</i> или <i>Septata intestinalis</i>)	метронидазол по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней альбендазол по 800 мг 2 раза в день в течение 4 нед
Лямблиоз (<i>Giardia lamblia</i>)	метронидазол по 2 г в день в течение 3 дней тинидазол по 2 г однократно
Амебиаз (<i>Entamoeba histolytica</i>)	метронидазол по 800 мг 3 раза в день в течение 7 дней , затем дилоксанид фураат по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней или тетрациклин по 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней
Циклоспоридоз (<i>Cyclospora cayetanesis</i>)	триметоприм 80 мг / сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки 2 раза в день в течение 3–7 дней

Персистирующая диарея

Если диарейный синдром неизвестной этиологии сохраняется продолжительное время несмотря на лечение ТМП-СМЗ, то назначают терапию метронидазолом, а затем альбендазолом. Противодиарейные препараты симптоматического действия, используемые при лечении этого синдрома, включают кодеин и лоперамид. Эти препараты не следует назначать детям.

12.6.3. Диарея у детей

Острая диарея

Лечение острой водянистой диареи у ВИЧ-инфицированных детей ничем не отличается от мероприятий, проводимых у ВИЧ-отрицательных детей. Основное внимание уделяется предупреждению дегидратации или же регидратации у уже обезвоженных детей. Оценка состояния гидратации бывает затруднительной у истощенных пациентов, в то же время регидратацию у таких больных необходимо проводить особенно тщательно.

Прием пищи не следует ограничивать, а рекомендовать частый прием небольших количеств пищи. Если ребенок находится на грудном вскармливании, то оно должно быть продолжено. Ограничение приема пищи увеличивает опасность развития персистирующей диареи.

Дизентерия

Дизентерия у ребенка (острая диарея, сопровождающаяся кровавым стулом, лихорадкой и болями в животе) требует лечения антибиотиками в течение 5 дней. Выбор антибиотиков зависит от местных характеристик чувствительности шигелл. Это могут быть: ТМП 4 мг/СМЗ 20 мг 2 раза в день, налидиксовая кислота по 15 мг/кг 4 раза в сутки или ципрофлоксацин по 10–15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Персистирующая диарея

Это диарея, длящаяся в течение 2 нед или дольше. В ряде случаев подобное состояние обусловлено присутствием кишечных паразитов, таких, как *Entamoeba histolytica* или *Giardia lamblia*. В подобных ситуациях следует назначать лечение метронидазолом внутрь по 10 мг/кг 3 раза в день в течение 5 дней. Наиболее важным аспектом лечения (часто игнорируемым) является восстановление питания. Микроэлементы, такие, как цинк, витамин А и фолиевая кислота, имеют важное значение и должны присутствовать в пище. Прием пищи должен быть чаще обычного, и с ней должно поступать достаточное количество калорий и белков. Весьма полезна диета с включением молочных продуктов и яиц. Хорошие результаты дает прием йогурта.

12.7. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ

У больных ТБ с ВИЧ-инфекцией могут развиваться различные неврологические расстройства. Обычно они проявляются следующими состояниями:

- 1) острые нарушения сознания,
- 2) стойкие изменения поведения,
- 3) упорные головные боли,
- 4) затруднения при ходьбе,
- 5) ухудшение зрения,
- 6) ощущение жжения в стопах.

Часто считают, что неврологические нарушения с трудом поддаются диагностике. В действительности же распознать их ничуть не труднее, чем любые другие нарушения; для этого **необходимо только уделить достаточное время и внимание**. Следует тщательно собрать анамнез и провести соответствующее неврологическое обследование. Обычно бывает необходимо получить определенные (если не все) анамнестические сведения от родственников и друзей пациента. Полезными бывают результаты обычных, проводимых в районных лабораториях исследований крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

12.7.1. Острые нарушения сознания

Острые нарушения сознания у больного ТБ/ВИЧ требуют проведения дифференциальной диагностики со следующими поражениями:

- а) острые вторичные инфекции, например септицемия, менингит, малярия;
- б) гипоксемия, например при пневмотораксе, пневмонии, сердечной недостаточности, анемии;
- в) метаболические нарушения, например вторичные нарушения при диарее, при гипофункции надпочечников;
- г) побочные реакции на лекарственные препараты, например, острые нарушения сознания могут быть первым проявлением острой печеночной недостаточности, индуцированной противотуберкулезными препаратами. (Определение протромбинового времени при соответствующей возможности может быть полезным диагностическим тестом.)

Во всех случаях необходимо исследовать мазок крови на малярию. Люмбальная пункция показана у больных с признаками менингизма, если эта манипуляция безопасна для пациента. Проведение других диагностических исследований зависит от доступных лабораторных возможностей и от имеющихся клинических признаков.

12.7.2. Стойкие изменения поведения

Стойкие изменения поведения больного, т. е. продолжающиеся более месяца, обычно являются результатом деменции, связанной со СПИДом, или прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии. Эти поражения неизлечимы, если не будет использоваться АРТ. Поскольку диагноз основывается на клинических данных, необходимо исключить другие излечимые поражения. Так, кровь больного следует направить для исследования на сифилис, а в эндемичных по трипаносомозу районах – на микроскопию с целью идентификации трипаносом. Если люмбальная пункция не противопоказана, то полученную ЦСЖ следует направить на лабораторное исследование для исключения хронического менингита (например, криптококкового или туберкулезного).

12.7.3. Стойкие головные боли

Схема, приведенная ниже, отражает подходы к решению проблемы головной боли у больного ТБ/ВИЧ. Помимо головных болей пациент может жаловаться на снижение ясности мышления, нарушения сознания и судороги.

Схема, показывающая подход к лечению упорных головных болей



В редких случаях туберкулезный менингит развивается у больного ТБ, уже начавшего специфическое лечение. Например, туберкулема мозга может прорваться в субарахноидальное пространство, высвободив в него микобактерии ТБ, еще не испытывавшие воздействия противотуберкулезных препаратов. Обычно рекомендуемое лечение туберкулезного менингита предусматривает назначение следующей схемы химиотерапии: 2SHRZ/7HR.

Представляется маловероятным, но вполне возможным, что острый бактериальный менингит возникнет у пациента, уже получающего противотуберкулезную химиотерапию. Диагноз в этом случае устанавливают на основании исследования ЦСЖ.

Криптококковый менингит

Без лечения заболевание приводит к летальному исходу. Однако даже при соответствующей терапии прогноз очень плохой. Во многих странах препараты, рекомендуемые для лечения криптококкового менингита, очень дороги и практически недоступны для рутинного использования. Поэтому в большинстве случаев проводится только симптоматическая терапия анальгетиками и седативными средствами. Пациенты, способные приобрести специфические противогрибковые препараты, должны получать флюконазол по 400 мг в сутки первоначально в течение 10 нед. Альтернативные схемы могут быть следующими: 1) внутривенное введение амфотерицина В (по 0,5 мг/кг в сутки) в течение 14 дней с последующим переходом на флюконазол по 400 мг в сутки в течение 8 нед или 2) внутривенное введение амфотерицина В (по 0,5 мг/кг в сутки) в течение 14 дней с последующим назначением интраконазола по 400 мг в сутки в течение 8 нед. Для предупреждения рецидивов пациент должен в течение всей последующей жизни принимать ежедневно по 200 мг флюконазола.

12.7.4. Затруднения при ходьбе

Затруднения при ходьбе могут возникать при ТБ позвоночника. Поэтому прежде всего необходимо убедиться (с помощью клинического и рентгенографического обследования позвоночника) в отсутствии этой патологии.

Затруднения при ходьбе у больных ТБ/ВИЧ могут быть обусловлены как ВИЧ-инфекцией (спинальная миелопатия и в некоторых случаях – периферическая невропатия), так и иными не связанными с ВИЧ-инфекцией причинами. Нарушения при ходьбе у больных с обусловленной ВИЧ-инфекцией миелопатией выражаются картиной спастического парапареза. Такой диагноз можно поставить, только исключив другие причины поражения позвоночника, не связанные с ВИЧ-инфекцией. В приведенной ни-

же таблице указаны основные причины поражения позвоночника, не связанные с ВИЧ-инфекцией, и соответствующие диагностические тесты. При ВИЧ-ассоциированной периферической невропатии нарушения чувствительности доминируют над нарушениями движений.

Диагноз шистосомоза спинного мозга представляет большие трудности, но эта патология легко поддается терапии. Если пациент с нарушениями со стороны спинного мозга проживает в регионе, эндемичном по шистосомозу, то ему можно провести эмпирическую терапию однократной дозой празикантела (40 мг/кг), пока будет проводиться дальнейшее обследование.

Причина заболевания позвоночника	Диагностические тесты
Шейный спондилез	Рентгенография шейного отдела позвоночника, миелография
Смещение межпозвоночного диска	Миелография
Эпидуральный абсцесс	Миелография
Поддающиеся лечению опухоли (нейрофиброма, менингиома)	Миелография
Шистосомоз	Обнаружение яиц паразита в кале, моче, биоптатах из прямой кишки миелография
Нейросифилис	Серологические тесты на сифилис, исследования ЦСЖ
Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга	Анемия с повышением среднего объема эритроцитов в крови, снижение уровня витамина В ₁₂ в сыворотке крови

12.7.5. Нарушения зрения

Ретинит при цитомегаловирусной инфекции может быть причиной ухудшения зрения. Однако эта причина редко отмечается у больных СПИДом в странах Африки. Диагноз основан на выявлении характерных изменений глазного дна (некротический ретинит с периваскулярными гемморрагиями и экссудацией). Лечение ганцикловиром или фоскарнетом является слишком дорогим для многих стран.

ПРИМЕЧАНИЕ

Если у больного, принимающего этамбутол, нарушается острота зрения или изменяется цветоощущение, то прекратите назначение этого препарата.

12.7.6. Ощущение жжения в стопах

ВИЧ-инфекция может быть причиной развития периферической невропатии, которая нередко обостряется у больных ТБ при назначении изониазида. Основным симптомом является чувство болезненного жжения в стопах. Отмечаются также мышечная слабость и атрофия в дистальных отделах при отсутствии судорожных подергиваний в области голеностопного сустава.

Профилактика

Если позволяют ресурсы, то все больные ТБ должны принимать пиридоксин по 10 мг в день в качестве средства профилактики невропатии, провоцируемой изониазидом. Кроме того, профилактический прием пиридоксина показан всем ВИЧ-положительным больным ТБ и больным ТБ, употребляющим алкоголь.

Лечение

Если установлено, что причиной развития невропатии был прием изониазида, то назначьте больному пиридоксин (по 50–75 мг в сутки). Положительный эффект при невропатии, связанной с ВИЧ-инфекцией, может оказать назначение амитриптилина (25–75 мг на ночь), фенитоина (100–300 мг на ночь) или карбамазепина (по 100–200 мг 2 раза в день).

12.8. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Задержка развития или даже регрессия является наиболее типичной неврологической проблемой. Задержка развития вообще характерна для любого ребенка при хроническом заболевании и нарушениях питания, она также обычна и для ВИЧ-инфицированных детей, болеющих ТБ. ВИЧ-инфекция способна также поражать и мозг. Это может вызывать различные неврологические нарушения, включая регрессию развития, изменения поведения, нарушения сознания и судороги.

Большинство нарушений, отмечаемых у взрослых больных (см. выше), могут иметь место и у детей. Важно не забывать о возможности других заболеваний, таких, как малярии с церебральными нарушениями или менингит. Криптококковый менингит отмечается и у детей, но бактериальный менингит более типичен для детского возраста. Острые психотические реакции с потерей сознания наблюдаются в отдельных случаях у очень ослабленных ВИЧ-инфицированных детей. Эти нарушения, так же как агрессивное поведение и галлюцинации, могут возникать через 1–2 нед после начала противотуберкулезной химиотерапии. Изониазид,

вероятнее всего, является причиной этих нарушений, что служит основанием для отмены этого препарата и назначения пиридоксина. Отмеченные симптомы обычно ликвидируются в течение недели, после чего назначение изониазида можно возобновить.

12.9. ЛИХОРАДКА

12.9.1. Тактика лечения

Лихорадка обычно исчезает через 2–3 нед после начала противотуберкулезной химиотерапии. Сохранение лихорадки может свидетельствовать либо о развитии побочной реакции на лекарственные препараты, либо о диссеминации инфекции. Ниже в таблице приведены методы лечения сохраняющейся или персистирующей лихорадки.

Признаки, сопровождающие лихорадку	Вероятные причины	Действия
Сыпь	Побочная реакция на препараты	Прекратить прием противотуберкулезных препаратов
Потеря массы тела Прогрессирующая анемия или панцитопения	Диссеминированная инфекция	Провести исследования: • мазок крови на малярию • мазок крови на трипаносомы • посев крови • решение вопроса о люмбальной пункции. Иметь в виду эмпирическую терапию при подозрении на малярию; при отсутствии эффекта и подозрении на септицемию – лечение антибиотиками

12.9.2. Генерализованная инфекция

Диссеминированная инфекция сопровождается высокой смертностью. Ниже в таблице перечислены многочисленные возбудители, которые могут вызывать генерализованные поражения у больных ТБ/ВИЧ.

Возбудители генерализованных процессов у больных ТБ/ВИЧ

Бактерии	Микобактерии	Вирусы	Другие
Нетифоидные сальмонеллы	Микобактерии туберкулеза	Цитомегаловирус	Криптококки
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Комплекс <i>M. avium</i> (MAC)		Гистоплазмы
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			Лейшмании
<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Penicillium marneffeii</i>
Другие грамотрицательные бактерии			

Бактериальная септицемия

Нетифоидные салмонеллы, например, *S. typhimurium* или *S. enteritidis* и пневмококки являются наиболее обычными причинами развития септицемии у ВИЧ-положительных взрослых и детей в странах Африки, расположенных к югу от Сахары. Многие из штаммов *S. typhimurium* устойчивы к нескольким антибиотикам. При подозрении на септицемию лечение больного следует проводить **хлорамфениколом** или **ампициллином** и **гентамицином**.

Генерализованные поражения, вызванные комплексом *M. avium* (MAC)

В странах Африки к югу от Сахары поражения, вызываемые MAC, у больных СПИДом встречаются реже, чем где-либо. Возможности диагностики и лечения (например, кларитромицин + этамбутол + рифабутин) этих заболеваний обычно недоступны на уровне районных и даже центральных больниц.

12.10. ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Опухоли

Саркома Капоши (СК)

СК может поражать различные органы, но чаще всего возникающие при ней изменения локализируются на коже и на слизистой оболочке полости рта. Иногда в процесс вовлекаются легкие и плевра, органы желудочно-кишечного тракта и перикард. Клиническая картина обычно весьма патогномична. При локализации изменений на лице и ногах нередко развиваются отеки. Затруднения возникают при дифференциальной диагностике с келоидными рубцами, лепрой, саркоидозом, меланомой и бактериальным ангиоматозом, вызываемым *Bartonella henselae*. В сомнительных случаях, особенно при подозрении на бактериальный ангиоматоз (заболевание, поддающееся лечению эритромицином или доксициклином, см. раздел 12.4), диагноз устанавливают с помощью биопсии. Гистологическое исследование материала биопсии обнаруживает типичную пролиферацию веретенообразных клеток и мелких кровеносных сосудов.

Появление плеврального выпота или нарастание легочных изменений у больных ТБ/ВИЧ, произошедшее во время противотуберкулезной химиотерапии, может быть связано именно с СК.

Многие страны не обладают достаточными ресурсами для лечения СК. Результаты лечения нередко бывают неудовлетворительными. Нестероидные противовоспалительные препараты могут помочь в устранении болей. Лечение цитотоксическими средствами (например, винкристином) и лучевая терапия могут быть применены для лечения в некоторых крупных больницах, хотя результаты подобных методов остаются неудовлетворительными.

Лимфома

Больные СПИДом подвержены повышенному риску развития атипичной лимфомы с прогрессирующим течением. Прогноз неблагоприятный даже при проведении цитотоксической терапии.

Анемия

Развитие анемии у больных ТБ/ВИЧ может быть обусловлено различными причинами. К их числу относятся: ТБ, угнетение функции костного мозга из-за ВИЧ-инфекции, сопутствующие заболевания и побочные эффекты лекарственной терапии. Лечение симптоматическое: назначение солей железа и фолиевой кислоты, а при выраженной анемии – переливание крови. В регионах, эндемичных по малярии, необходимо исследовать мазки крови на возбудителей малярии.

Тромбоцитопения

Основными причинами развития тромбоцитопении являются аутоиммунные реакции на почве ВИЧ-инфекции и побочные эффекты лекарственных препаратов. Высокие дозы кортикостероидов оказывают благоприятное действие, особенно при повышенной кровоточивости и при падении числа тромбоцитов ниже $20 \cdot 10^9 /л$.

Поражения почек

Нефропатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией, может привести к развитию нефротического синдрома и к прогрессирующему ухудшению функции почек. Специфическое лечение отсутствует. Инфекции мочевыводящих путей лечат по обычным схемам.

Кардиомиопатия

Дифференциальный диагноз сердечной недостаточности следует проводить с учетом возможности развития кардиомиопатии, обусловленной ВИЧ-инфекцией. Лечение сердечной недостаточности проводят по обычной методике.

Артропатия

Пиразинамид часто вызывает боли в суставах, но редко приводит к развитию артрита. Артропатия на почве ВИЧ-инфекции обычно проявляется

поражением мелких суставов. Нестероидные противовоспалительные препараты помогают в устранении болей.

Гипофункция надпочечников

Инфекция цитомегаловирусом способна вызывать некротические изменения в надпочечниках. Подобные поражения трудно дифференцировать от ТБ надпочечников и от псевдоадреналового криза, связанного с назначением рифампицина. Лечение проводится кортикостероидными гормонами.

Инфекция мягких тканей, например пиомиозиты и синуситы

Такие поражения весьма обычны для больных с ВИЧ-инфекцией. Диагностика и лечение проводятся обычными способами.

12.11. ПРОФИЛАКТИКА ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ЗАРАЖЕНИЕМ ВИЧ

12.11.1. Общие положения

Имеется несколько общих положений, которые способны помочь в снижении экспозиции ВИЧ-инфицированных пациентов некоторым возбудителям.

Возбудитель	Предлагаемые действия
<i>Pneumocystis carinii</i>	Избегать тесного контакта с больными, у которых установлен диагноз пневмоцистной пневмонии
<i>Toxoplasma gondii</i>	Не употреблять в пищу недоваренного красного мяса Избегать контакта с кошками
Криптоспоридии	Не пить грунтовую воду (трудновыполнимо для сельских жителей) Избегать контакта с молодыми комнатными животными
<i>Histoplasma capsulatum</i>	В эндемичных районах избегать посещения пещер (летучие мыши) или очищения курятников

12.11.2. Иммунизация

Убитые или инактивированные вакцины не представляют опасности для пациентов с подавленным иммунитетом.

Взрослые

Взрослые ВИЧ-положительные пациенты вообще не должны подвергаться вакцинации живыми бактериальными или вирусными вакцинами (перо-

ральной против полиомиелита, против кори, эпидемического паротита, ветряной оспы и желтой лихорадки). Вакцинацию против пневмококков, гепатита В и гриппа часто рекомендуют проводить также и ВИЧ-положительным пациентам. Однако это редко выполняется учреждениями общественного здравоохранения в странах с ограниченными ресурсами из-за высокой стоимости. Исследования, проведенные в Уганде, не выявили никаких преимуществ от применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у инфицированных ВИЧ-1 взрослых.

Дети

Все вакцины, предусмотренные Расширенной программой иммунизации (РПИ), должны применяться у детей с установленной или подозреваемой бессимптомной ВИЧ-инфекцией (см. раздел 14.4).

12.11.3. Первичная химиопрофилактика у взрослых

Индустриально развитые страны

Таблица, приведенная ниже, отражает показания к проведению первичной химиопрофилактики оппортунистических инфекций и обычно рекомендуемые схемы ее проведения в индустриально развитых странах. Первичная химиопрофилактика предназначена для предупреждения первого эпизода соответствующего заболевания у ВИЧ-положительно-го пациента. Проведение первичной профилактики обычно не рекомендуется в отношении таких заболеваний, как простой герпес, опоясывающий лишай или цитомегаловирусная инфекция, а также против грибковых поражений.

Первичная химиопрофилактика, рекомендуемая в индустриально развитых странах

Возбудитель	Показания	Лекарственная схема (препараты первого ряда)
<i>Pneumocystis carinii</i>	Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов менее 200/мм ³ Кандидоз полости рта в анамнезе Необъяснимая потеря массы тела Поражения, обусловленные СПИДом (например, ТБ) Лихорадка неясного происхождения	триметоприм 80мг/ сульфаметоксазол 400мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки в день
<i>Toxoplasma gondii</i>	Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов менее 100/мм ³	триметоприм 80мг/ сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки в день

Возбудитель	Показания	Лекарственная схема (препараты первого ряда)
Комплекс <i>M. avium</i> (MAC)	Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов менее 50/мм ³	ацитромицин 1200 мг 1 раз в неделю ИЛИ кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки

Страны Африки, расположенные к югу от Сахары

Большинство больниц в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, не располагают в настоящее время возможностями для определения количества CD4⁺-лимфоцитов. Инфекция возбудителями MAC в этих странах встречается редко. Согласно ЮНЭЙДС, взрослые и дети в этих странах, живущие с ВИЧ/СПИДом, должны получать ТМП-СМЗ в качестве одного из компонентов минимального пакета медицинской помощи. Эти рекомендации основаны на данных, полученных в индустриально развитых странах, а также на исследованиях, проведенных в Кот-д'Ивуаре в отношении ВИЧ-положительных лиц, как больных, так и не страдающих ТБ. Назначение ТМП-СМЗ предупреждало развитие вторичных бактериальных (пневмококки, сальмонеллы), паразитарных (токсоплазмы, изоспоры, малярия) и грибковых инфекций.

Химиопрофилактику ТМП-СМЗ по 2 таблетки в день следует проводить следующим группам ВИЧ-положительных взрослых:

- всем пациентам с клинической симптоматикой ВИЧ-инфекции;
- пациентам без клинической симптоматики, но при количестве CD4⁺-лимфоцитов менее 500/мм³;
- беременным женщинам после первого триместра.

12.11.4. Первичная химиопрофилактика у детей

Назначение ТМП-СМЗ показано всем подвергшимся экспозиции ВИЧ-инфекцией младенцам в возрасте более 6 нед. Критерии отбора следующие:

- все дети, родившиеся от ВИЧ-положительных матерей, вне зависимости от того, проводилась ли им АРТ;
- все дети, идентифицированные как ВИЧ-инфицированные в течение первого года жизни. Факт инфицированности подтвержден либо полимеразной цепной реакцией, либо серологическими тестами на ВИЧ, либо клиническими данными (в соответствии с национальными инструкциями или руководством ВОЗ);

- дети старше 15 мес с заболеваниями, вызванными *Pneumocystis carinii*, имеющие клиническую симптоматику ВИЧ-инфекции, страдающие заболеваниями, обусловленными СПИДом, или имеющие низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов (менее 15%).

Дозировка должна быть следующей: ТМП 150 мг/СМЗ 750 мг на 1 м² 3 раза в неделю. Сироп котримоксазола может быть недоступным, поэтому этот препарат детям в возрасте 6 нед и старше назначают по половине таблетки (ТМП 80 мг /СМЗ 400 мг) в день по понедельникам, средам и пятницам.

Эти рекомендации являются предварительными. Отмечается необходимость в дальнейших исследованиях по уточнению эффективности химиопрофилактики с точки зрения стоимости в различных учреждениях, по оптимальным срокам ее начала и продолжительности, а также по возможным альтернативам.

12.11.5. Вторичная химиопрофилактика у взрослых

Частые рецидивы целого ряда тяжелых и угрожающих жизни инфекций развиваются у ВИЧ-положительных больных даже после эффективного первичного курса лечения. Проведение вторичной химиопрофилактики обычно рекомендуется на протяжении всей жизни пациента. Таблица, приведенная ниже, показывает лекарственные схемы, рекомендованные для вторичной химиопрофилактики у взрослых.

Возбудитель	Лекарственная схема (препараты первого ряда)
<i>Pneumocystis carinii</i>	триметоприм 80 мг/сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки в день
<i>Toxoplasma gondii</i>	сульфадиазин по 500 мг 4 раза в день плюс пириметамин 25 мг в сутки ИЛИ триметоприм 80 мг/сульфаметоксазол 400 мг (ТМП-СМЗ) по 2 таблетки в день
Комплекс <i>M. avium</i>	klarитромицин по 500 мг 2 раза в день плюс этамбутол 15 мг/кг 1 раз в сутки ИЛИ азитромицин 500 мг 1 раз в сутки плюс этамбутол 15 мг/кг 1 раз в сутки
<i>Cryptococcus neoformans</i>	флюконазол по 200 мг 1 раз в сутки
<i>Histoplasma capsulatum</i>	итраконазол по 200 мг 2 раза в день
Цитомегаловирус	ганцикловир
Виды сальмонелл (кроме <i>S. typhi</i>), бактериемия	ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день в течение 6–8 мес

Bartlett JG, Gallant JE. *Medical management of HIV infection*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University School of Medicine, 2000–2001.

French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355: 2106–2111.

World Health Organization. *Improving child health. IMCI: the integrated approach*. Rev. 2. Geneva (WHO/CHD/97.12) (www.who.int/child-adolescent-health), 1997.

Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England journal of medicine*, 2000, 342: 1416–1429.

World Health Organization. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

Provisional WHO/UNAIDS secretariat recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa. Geneva, 2000, WHO/UNAIDS.

Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353: 1469–1475.

World Health Organization. *Guidelines for the clinical management of HIV infection in adults*. Geneva, 1991.

World Health Organization. *Guidelines for the clinical management of HIV infection in children*. Geneva, 1993.

World Health Organization. *AIDS in Africa: a manual for physicians*. Geneva, 1992.

World Health Organization. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. Geneva, 2003.

World Health Organization. *Improving child health. IMCI: the integrated approach*. Geneva, 1997 (WHO/CHD/97.12 Rev. 2)

13.1. ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом могут лечиться в разных учреждениях. Это могут быть жилище больных, местные медицинские учреждения, районные больницы и больницы, оказывающие квалифицированную (специализированную) медицинскую помощь. Координация тактики ведения больного в разных учреждениях гарантирует преемственность лечения. Персонал сотрудников как НПТ, так и общей лечебной сети должен иметь в виду, что у многих ВИЧ-положительных больных туберкулезом во время лечения могут возникать другие заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией. Обеспечение соответствующих мер по снижению частоты оппортунистических инфекций (например, профилактика котримоксазолом, АРТ) предусматривает эффективное сотрудничество с программами по борьбе с ВИЧ-инфекцией.

Больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией иногда знают об инфицировании ВИЧ, на фоне которого в последующем развился туберкулез. Однако чаще они узнают о своем инфицировании ВИЧ лишь после выявления у них ТБ. В любом случае программа борьбы с туберкулезом должна работать в тесном сотрудничестве с другими службами, осуществляющими поддержку и лечение ВИЧ-инфицированных лиц. Клиницист, отвечающий за лечение ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, остается ключевой фигурой, решающей вопрос о месте, где следует лечить пациента.

**13.2. РАСШИРЕННЫЕ РАМКИ НОВОГО ПОДХОДА
К СНИЖЕНИЮ БРЕМЕНИ ТБ/ВИЧ**

Поскольку ВИЧ-инфекция «разжигает» эпидемию туберкулеза, то программы по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией должны совмещаться и работать в тесном взаимодействии. Так, профилактика ВИЧ-инфекции должна быть одним из приоритетов борьбы с туберкулезом, а предупреждение и лечение туберкулеза – одной из первоочередных задач программы по борьбе с ВИЧ-инфекцией. До последнего времени усилия по борьбе с туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных контингентов были сфокусированы преимущественно на осуществлении стратегии DOTS. Цель данной стратегии состояла в прерывании передачи микобактерий туберкулеза посредством выявления и лечения больных, являющихся источниками инфекции.

Расширенные рамки нового подхода в борьбе с ТБ в популяциях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции предусматривают вмешательства, направленные как против туберкулеза, так и против ВИЧ-инфекции (и тем самым косвенно и против туберкулеза). Вмешательства, направленные на борьбу с ТБ, включают усиленные мероприятия по выявлению больных, их лечению и химиопрофилактике туберкулеза. Меры против ВИЧ-инфекции (и косвенно против туберкулеза) предусматривают обеспечение презервативами, терапию или профилактику ИППП, а также АРТ. Раньше программы по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией следовали в основном параллельными отдельными курсами. Однако они требовали сотрудничества в области их обоюдной заинтересованности и поддержки служб общественного здравоохранения. Интегрированная система по ВИЧ/СПИДу и туберкулезу использует уже существующие службы здравоохранения, что позволяет обеспечить непрерывность поддержки ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.

13.3. НАПРАВЛЕНИЕ В МЕСТНЫЕ СЛУЖБЫ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ/СПИДОМ

Одним из наиболее важных показателей успешной работы НПТ является интеграция всех противотуберкулезных мероприятий с общей лечебной сетью (см. главу 2). Это означает, что в учреждениях, оказывающих населению первичную медико-санитарную помощь, а также в районных медицинских учреждениях весь персонал лечит больных туберкулезом в соответствии с рекомендациями НПТ и при поддержке работников этой программы.

Персонал служб общественного здравоохранения и НПТ должен располагать информацией о том, какие местные службы по ВИЧ/СПИДу оказывают помощь ВИЧ-положительным пациентам. Министерство здравоохранения должно предоставлять аккредитацию организациям и отдельным лицам, предоставляющим разные виды помощи ВИЧ-инфицированным лицам. Это предусматривает привлечение правительственных, неправительственных организаций (НПО), общественных организаций, врачей частной практики и цеховых врачей. Нередко имеется возможность непосредственно направлять пациентов в одну из таких служб по ВИЧ/СПИДу.

Некоторые ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом отказываются от направления их в службы по ВИЧ/СПИДу. Это имеет немаловажное значение в связи с необходимостью учитывать желания больного и фактор конфиденциальности. Во многих территориях имеется районный координатор по ВИЧ/СПИДу. Персонал НПТ работает в тесном взаимо-

действию с таким координатором, стремясь облегчить направление ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом на консультацию в учреждения по ВИЧ/СПИДу.

В настоящее время во многих городах имеются центры консультирования и добровольного тестирования на ВИЧ-инфекцию. Некоторые из лиц, посетивших эти учреждения, могут быть больными ТБ. Исследования, проведенные в Кампале (Уганда), показали, что не диагностированный ранее туберкулез имелся у 6% лиц, обратившихся в центры консультирования и добровольного тестирования на ВИЧ-инфекцию. Поэтому столь важное значение имеет сотрудничество между НПТ и подобными центрами. Сотрудники этих центров должны опрашивать посетителей о наличии у них хронического кашля и при подозрении на туберкулез отправлять их в учреждения НПТ для микроскопического исследования мокроты.

13.4. ПРЕИМУЩЕСТВА, СВЯЗАННЫЕ С ПОДДЕРЖКОЙ СО СТОРОНЫ МЕСТНЫХ СЛУЖБ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ/СПИДОМ

В разных местах функционируют различные службы по оказанию помощи при ВИЧ/СПИДе. К их числу относятся группы поддержки больных ВИЧ/СПИДОм в структуре общей службы здравоохранения, группы общественной поддержки больных по ВИЧ/СПИДу и группы по оказанию помощи по ВИЧ/СПИДу в домашних условиях. Больные ТБ/ВИЧ могут получить следующие виды помощи со стороны местных организаций по ВИЧ/СПИДу:

- доступ к добровольному консультированию и тестированию на ВИЧ-инфекцию;
- информацию о безопасном сексуальном поведении и об использовании презервативов;
- профилактическую терапию по поводу оппортунистических инфекций, связанных с ВИЧ (например, триметопримом-сульфаметоксазолом, ТМП-СМЗ);
- раннее выявление и лечение любой новой инфекции, в том числе заболеваний, передаваемых половым путем;
- симптоматическую терапию на терминальном этапе заболевания;
- эмоциональную поддержку;
- поддержку членов семьи больного;
- доступ к АРТ.

13.5 ОБЪЕМ ПОМОЩИ В ОТНОШЕНИИ ВИЧ/СПИДА, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА БОРЬБУ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Тесное сотрудничество между различными медицинскими службами необходимо на всех уровнях системы здравоохранения. Благодаря этому облегчается преемственность в проведении пациента по всем этапам «непрерывной поддержки».

13.5.1. Поддержка по месту жительства

Система локальных мероприятий как общая забота общества охватывает людей, окружение и местные организации. Они несут ответственность за ведение лиц с ВИЧ/СПИДом как часть всего сообщества. Вмешательства на местном уровне направлены на ведение лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом, и должны включать также и больных туберкулезом, способствуя тому, чтобы они в полном объеме завершили противотуберкулезную терапию. Некоторые из таких больных воспринимают туберкулез как зловещий признак СПИДа. Более оптимистичный взгляд на развитие туберкулеза создает благоприятную возможность изыскивать помощь, способствующую излечению. Это обещает удлинение ожидаемой продолжительности полноценной жизни. Целенаправленная информация, просвещение и коммуникации по месту жительства способны внушить более оптимистический взгляд на жизнь.

Сотрудники общих служб медико-санитарной помощи могут направлять пациентов непосредственно в учреждения для больных ВИЧ/СПИДом. Поддержка по месту жительства означает обеспечение помощи пациенту как можно ближе к месту его проживания. Некоторые из служб поддержки больных ВИЧ/СПИДом осуществляют помощь пациентам со СПИДом непосредственно на дому. Лица, оказывающие подобную помощь, могут быть как медицинскими работниками, так и добровольцами. Более подробная информация по данному вопросу приведена в публикации ВОЗ «*AIDS home care handbook*» («Руководство по уходу за больными СПИДом в домашних условиях»).

Одной лишь домашней поддержки явно недостаточно для больных ТБ/ВИЧ. Такие пациенты нуждаются в противотуберкулезной химиотерапии, которая должна проводиться под строгим непосредственным наблюдением. Подобное наблюдение должно осуществляться обученным и ответственным человеком, который и является непосредственным связующим звеном между системой обеспечения поддержки на дому лиц с ВИЧ/СПИДом и НПТ. Таким образом, человек, ответственный за поддержку в домашних условиях пациента с ВИЧ/СПИДом, сможет своевре-

менно распознать проблемы, связанные с противотуберкулезной терапией, и при необходимости направить пациента в службу НПТ.

13.5.2. Первичная помощь

Первичная помощь, направленная на выявление и лечение обычных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, должна включать также диагностику и лечение наиболее опасных случаев туберкулеза (ТБ легких, сопровождающийся бактериовыделением, по данным бактериоскопии мазков мокроты). Персонал, оказывающий первичную помощь, должен выявлять случаи туберкулеза на основании характерных для этого заболевания симптомов среди лиц, обратившихся за помощью или выявленных при скрининге. Наиболее важным из подобных симптомов является длительный кашель. Выявление эпидемиологически опасных случаев требует проведения качественных бактериоскопических исследований мазков мокроты. Особое внимание при выявлении туберкулеза должно быть уделено местам скопления и скученного проживания людей (например, тюрьмы, лечебные учреждения), а также лицам, посещающим центры добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ-инфекцию.

Существуют два лечебных средства для профилактической терапии. Это изониазид, являющийся эффективным средством профилактики туберкулеза, и котримоксазол, способный предупредить развитие обычных бактериальных инфекций. Эти лекарственные средства должны быть доступны на уровне первичной помощи.

Сотрудники службы здравоохранения и пациенты, инфицированные ВИЧ, часто подвергаются риску заражения ТБ в самих лечебных учреждениях. Служба здравоохранения несет ответственность за осуществление мероприятий по снижению опасности нозокомиального заражения ТБ. Она также обязана защищать сотрудников от профессионального контакта с ВИЧ-инфекцией.

Информация по обследованиям в отношении инфекционных заболеваний поступает от учреждений первичной помощи к учреждениям районного уровня. Это отчеты о случаях ТБ и сведения о результатах их лечения. Система надзора за заболеваниями, обусловленными ВИЧ-инфекцией, за исключением туберкулеза, в настоящее время очень слабо развита или вообще не разработана на всех уровнях. Система эпидемиологического надзора за туберкулезом может служить стартовым пунктом для разработки подобных систем.

Эффективная НПТ предусматривает интеграцию диагностики и лечения туберкулеза с активной работой служб общей медико-санитарной помо-

щи (см. главу 2). Персонал, осуществляющий первичную лечебную помощь, имеет хорошие возможности для идентификации и решения обычных проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией и возникающих как во время, так и после завершения противотуберкулезной химиотерапии. Хорошее взаимодействие между сотрудниками общей службы медико-санитарной помощи и персоналом, обеспечивающим поддержку лиц с ВИЧ/СПИДом, приобретает важное значение в непрерывности помощи больным ТБ/ВИЧ.

Стратегия интегрированного лечения детских болезней (ИЛДБ), разработанная ВОЗ, обеспечивает руководящие указания в отношении больных детей. В учреждениях амбулаторного типа данная стратегия направлена на улучшение диагностики и лечения детских болезней. В домашних условиях цели этой стратегии более многообразны. Они включают развитие понимания важности обращения за медицинской помощью, улучшение питания и профилактические мероприятия, а также проверку получения ребенком поддерживающей помощи.

13.5.3. Вторичная помощь

Помощь, оказываемая больным на вторичном уровне, дополняет комплекс мероприятий, выполненных на первичном уровне. Меры по выявлению и лечению распространенных заболеваний, обусловленных ВИЧ-инфекцией, включают также диагностику и терапию больных ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты и внелегочным туберкулезом. Установление диагноза в таких случаях обычно требует выполнения исследований, обычно возможных только на вторичном уровне. Это рентгенологические исследования и биопсия.

Персонал, осуществляющий первичную помощь больным в условиях лечебных центров или в диспансерах, способен решать многие из проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией. Иногда у больных ТБ/ВИЧ возникают проблемы, требующие обследования и лечения, которые невозможно выполнить на уровне первичной помощи. В подобных ситуациях пациента необходимо направлять в районную или окружную больницу для госпитализации или для консультации в амбулаторных условиях. После проведенного лечения персонал вторичного уровня обычно направляет пациента обратно для наблюдения на первичном уровне. Хорошие каналы связи обеспечивают непрерывность помощи пациенту.

Стратегия ИЛДБ включает руководящие указания по ведению детей с проблемами в результате ВИЧ-инфекции на районном или окружном уровне (см. Рекомендованную дополнительную литературу).

13.5.4. Третичная помощь

Помощь, оказываемая больным на третичном уровне, дополняет комплекс мероприятий, выполненных на вторичном уровне. Эта помощь включает диагностику и лечение осложнений обычных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией. Специализированное лечение осложненных форм ТБ (например, туберкулезного перитонита или перикардита) часто возможно лишь на третичном уровне.

Сотрудники районного или окружного уровня нередко сталкиваются с трудными проблемами диагностики и лечения. Такие пациенты подлежат направлению в больницу третичного уровня помощи. Перед переводом подобных пациентов обычно следует провести консультацию по телефону. Это позволяет убедиться в том, что перевод пациента, по мнению специалиста, принесет ему пользу.

Таблица, приведенная ниже, иллюстрирует помощь, оказываемую больным ВИЧ/СПИДом и туберкулезом на разных уровнях системы здравоохранения. Доступность вмешательств зависит от ресурсов страны (низкие, средние или высокие).

Уровень помощи	Низкие ресурсы	Средние ресурсы	Высокие ресурсы
Дома и в общине	Информация и обучение Обеспечение презервативами Рекомендации по грудному вскармливанию Паллиативная помощь Групповая поддержка	То же, что и при низком уровне ресурсов, плюс: а) на терминальном этапе помощь с привлечением медицинских работников; б) рецепты по вскармливанию младенцев с использованием дополнительного питания	То же, что и при среднем уровне ресурсов, плюс: а) на терминальном этапе помощь с использованием усовершенствованной технологии; б) лечение на дому по поводу заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.
Первичный (участковый) терапевт, фельдшерский акушерский пункт)	ДКТ по поводу ВИЧ-инфекции Предупреждение передачи ВИЧ-инфекции Выявление и лечение обычных болезней, обусловленных ВИЧ-инфекцией (например, ТБ)	То же, что и при низком уровне ресурсов, плюс а) антиретровирусные препараты для предупреждения передачи инфекции от матери к ребенку;	То же, что и при среднем уровне ресурсов, плюс клинический и лабораторный мониторинг прогрессирования ВИЧ-инфекции

Уровень помощи	Низкие ресурсы	Средние ресурсы	Высокие ресурсы
Первичный (участковый терапевт, фельдшерский акушерский пункт) (окончание)	Предупреждение обычных болезней, обусловленных ВИЧ-инфекцией Обезболивание Интенсивное выявление случаев туберкулеза Эпидемиологический надзор (например, за ТБ) Снижение трансмиссии нозокомальных заболеваний и защита сотрудников	б) профилактика грибковых инфекций	
Вторичный (районная больница)	То же, что и на первичном уровне, плюс: а) безопасность при работе с кровью б) стационарная помощь в терминальном периоде с) при возможности проведение АРТ	То же, что и при низком уровне ресурсов, плюс эпидемиологический надзор за менее обычными заболеваниями, обусловленными ВИЧ-инфекцией	То же, что и при среднем уровне ресурсов, плюс: а) диагностика и лечение неосложненных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией; б) доступ к АРТ; с) профилактика ВИЧ-инфекции

13.6. ЧАСТНЫЙ СЕКТОР

В состав частного сектора входят частнопрактикующие медицинские работники, а также традиционные (народные) целители. Многие пациенты предпочитают обращаться к кому-либо из них или к обоим.

13.6.1. Частнопрактикующие медицинские работники

В идеале должно существовать тесное сотрудничество между частнопрактикующими врачами и сотрудниками НПТ. Это способствует улучшению обслуживания больных ТБ в соответствии с рекомендациями НПТ. Частные врачи обслуживают местное население и гарантируют своим больным ТБ оказание квалифицированной помощи в соответствии с рекомендациями НПТ. Частные врачи могут зарегистрировать своих па-

циентов в НПТ и продолжить их лечение. Частные врачи не обязаны полностью передавать своих больных на лечение в систему НПТ. Некоторые больные предпочитают обращаться именно к частным врачам по причинам конфиденциальности. В странах, где хорошо налажена работа НПТ, большинство больных предпочтут лечение именно в системе НПТ, а не у частных врачей. Во многих странах в настоящее время внедряются схемы обучения и по аккредитации врачей частной практики по туберкулезу и оказанию помощи лицам с ВИЧ/СПИДом.

13.6.2. Представители традиционной медицины

Туберкулез остается заболеванием, трудным для традиционной медицины. Многие из ее представителей не понимают этого, не знают методов лечения ТБ и не имеют соответствующих лекарств. Службы общественного здравоохранения могут сотрудничать с представителями традиционной медицины. Последние часто способны распознать симптомы, подозрительные на туберкулез, и соответственно направить больного. Традиционные целители часто играют важную роль в поддержке лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, при развитии у них заболеваний.

13.7. ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА УЛУЧШЕНИЕ ИНТЕГРАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ПОМОЩИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И ВИЧ/СПИДЕ

Программы по ТБ и по ВИЧ/СПИДу должны сотрудничать для выполнения мероприятий, намеченных в приведенных выше рамках (см. раздел 13.5). Согласно этим рамкам, мероприятия по борьбе с ВИЧ-инфекцией являются одним из компонентов противотуберкулезной программы, а вмешательства по борьбе с ТБ, в свою очередь, входят в систему помощи больным ВИЧ/СПИДом. Программы борьбы с ТБ и ВИЧ-инфекцией нуждаются в единой направленности подобных мероприятий и должны рассматривать их как составную часть своей рутинной работы. Необходимо прикладные исследования по оптимизации объединенных усилий, направленных на улучшение профилактики и помощи как при туберкулезе, так и при ВИЧ/СПИДе.

13.7.1. Содействие добровольному консультированию и тестированию (ДКТ) на ВИЧ-инфекцию в целях улучшения противотуберкулезной помощи

Содействие проведению ДКТ создает ряд преимуществ (см. главу 6). Одним из таких потенциальных преимуществ является улучшенный доступ к различным методам профилактики ВИЧ-инфекции и помощи данным

большим, включая мероприятия по поводу туберкулеза. Инициатива, координируемая ВОЗ и известная как «ProTEST», является одним из нескольких прикладных исследований по интеграции работы по туберкулезу и по ВИЧ/СПИДу. Цель данной инициативы состоит в содействии добровольному тестированию на ВИЧ-инфекцию как ключевому фактору реагирования на ТБ в местах со значительной распространенностью ВИЧ-инфекции. Само наименование «ProTEST» отражает содействие добровольному тестированию на ВИЧ-инфекцию, которое рассматривается как начальный пункт действий по профилактике туберкулеза и ВИЧ-инфекции и оказанию помощи в случае их обнаружения. Инициатива поддерживает полевые испытания на районном уровне, проводимые в ряде районов. В этих районах предпринимаются объединенные усилия по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, направленные на снижение ущерба от их сочетания. Эти локальные эксперименты должны дать информацию для разработки модели по интеграции усилий служб здравоохранения на районном уровне. Интеграция предполагает вовлечение всех организаций и частных лиц, предоставляющих разные виды помощи, в том числе правительств, НПО, общественных объединений и частного сектора. Результаты этих полевых испытаний, если они окажутся эффективными и осуществимыми, должны дать информацию для разработки политических рекомендаций по созданию более масштабной модели.

13.7.2. Практический подход к заболеваниям легких (ППЗЛ)

Укрепление возможностей служб общей лечебной сети также имеет решающее значение в обеспечении ВИЧ-инфицированных лиц помощью при обычных, обусловленных этим вирусом заболеваниях. Прежде всего, к числу подобных заболеваний относятся поражения органов дыхания, составляющие значительную часть всех заболеваний у ВИЧ-инфицированных. Применение синдромного подхода позволяет улучшить помощь больным с обычными поражениями легких, оказываемую учреждениям общей лечебной сети. Практический подход к заболеваниям легких представляет собой вклад ВОЗ в содействие подобному подходу посредством разработки соответствующих руководств и алгоритмов.

Gilks C, Floyd K, Haran D, Kemp J, Squire B, Wilkinson D. *Care and support for people with HIV/AIDS in resource-poor settings*. London, UK Department for International Development, 1998 (Health and Population Occasional Paper).

Godfrey-Faussett P, Maher D, Mukadi YD, Nunn P, Perriens J, Raviglione M. How can HIV voluntary testing contribute to a more coherent response to tuberculosis in high HIV prevalence settings? *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80: 939–945.

World Health Organization. *Provision of HIV/AIDS care in resource-constrained settings. Report of a meeting*. Geneva, 1994.

World Health Organization. *A strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296).

World Health Organization. *Improving child health. IMCI: the integrated approach*. Rev. 2. Geneva, 1997 (WHO/CHD/97.12) (www.who.int/child-adolescent-health).

World Health Organization. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

World Health Organization. *Guidelines for collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319;WHO/HIV/2003.01).

World Health Organization. *AIDS home care handbook*. Geneva, 1993.

World Health Organization. *Report of the first international review meeting. Practical Approach to Lung Health Strategy, 4–6 September 2002, Rabat, Morocco*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.324).

World Health Organization. *Community contribution to TB care: practice and policy*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.312).

14.1. ВВЕДЕНИЕ

Если исходить из интересов общественного здравоохранения, то оптимальным способом профилактики ТБ будет эффективное лечение заразных больных ТБ. Это позволит прервать распространение возбудителя ТБ. Эффективные программы терапии одновременно являются и наилучшими профилактическими программами. ВИЧ-инфицированные наиболее восприимчивы к заражению *M. tuberculosis* и к развитию ТБ. Каким образом можно защитить больных от контактов с возбудителем ТБ в медицинских учреждениях? Какое значение имеет иммунизация вакциной БЦЖ? Какова роль профилактического лечения? Можем ли мы сделать что-либо для ВИЧ-положительных пациентов, которые уже инфицированы *M. tuberculosis* и у которых имеется высокий риск развития заболевания туберкулезом? Данная глава посвящена ответам на эти вопросы.

14.2. ЗАЩИТА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ ОТ КОНТАКТОВ С ВОЗБУДИТЕЛЕМ ТБ

ВИЧ-инфицированные пациенты и персонал медицинских учреждений ежедневно имеют контакты с возбудителем ТБ. Этот риск наиболее велик в палатах для взрослых больных, а также в палатах, где находится много больных ТБ легких. Такие палаты нередко переполнены и плохо проветриваются. Мы до сих пор не имеем точного представления о степени такого риска.

С целью улучшения работы по борьбе с внутрибольничным ТБ медицинские работники должны проходить обучение, подчеркивающее важность мер по борьбе с инфекцией. Быстрая диагностика и раннее лечение больных ТБ легких с положительными результатами бактериоскопии мазков мокроты помогают снизить интенсивность контактов с возбудителем ТБ. Распознавание ТБ и лечение больных в амбулаторных условиях позволяет избежать госпитализации больных. Это приводит к уменьшению числа и частоты контактов с возбудителем ТБ в больничных палатах. Некоторые НПТ в настоящее время переходят от обязательной госпитализации пациентов с ТБ на время интенсивной фазы лечения к амбулаторной терапии.

Медицинские работники, знающие о наличии у них ВИЧ-инфекции, не должны обслуживать больных ТБ легких. Такие медицинские работники не должны работать в специализированных фтизиатрических отделениях или в палатах для взрослых больных.

ПРИМЕЧАНИЕ

В палатах, поликлиниках, комнатах для сбора мокроты, бактериологических лабораториях, операционных и помещениях для биопсии держите двери закрытыми, а окна – открытыми*.

14.2.1. Контроль над окружающей средой

Хорошая вентиляция помогает снизить риск передачи возбудителя ТБ в помещениях. Солнечный свет с большим количеством ультрафиолетовых лучей губителен для микобактерий ТБ. Поэтому в идеальных условиях в палатах должны быть большие окна. Лаборатории, в которых исследуются образцы мокроты на КУМ, должны следовать опубликованным рекомендациям с целью свести к минимуму передачу ТБ лабораторным работникам.

14.2.2. Применение масок

Использование маски снижает вероятность передачи инфекции от человека, который ее носит. Поэтому больные ТБ и пациенты с подозрением на ТБ должны всегда ходить по лечебному учреждению в масках. Нередко медицинские работники, чтобы защитить себя от ТБ, надевают маски – например, когда они заходят в палаты к больным ТБ. Фактически маска не очень эффективно защищает человека, который ее использует, от вдыхания инфицированных частиц. Исключением является использование маски медицинским работником, осуществляющим процедуру, которая может вызвать кашель, например, бронхоскопию или стимуляцию выделения мокроты с помощью ингаляции гипертонического солевого раствора. Маски с фильтрами HEPA (высокоэффективный фильтр для очистки воздуха от частиц загрязнителя) могут предотвратить вдыхание очень мелких капель. Тем не менее у этих масок есть некоторые недостатки: они очень дорогие, должны хорошо подходить по размеру, чтобы быть эффективными, и их надо регулярно менять.

14.2.3. Санитарное просвещение больных

Медицинские работники должны научить пациентов с подозрением на ТБ и больных ТБ простым мерам предупреждения распространения микобактерий туберкулеза. Эти больные должны прикрывать рот ладонью во время кашля и собирать мокроту в специальные флаконы с крышкой. При обследовании больной ТБ или пациент с подозрением на это заболевание должен повернуть голову в сторону, чтобы не кашлять прямо на медицинского работника.

* В условиях Российской Федерации примечание действительно в летний период. – Примеч. ред.

14.2.4. Пациенты с подозрением на туберкулез легких

В большинстве случаев пациенты с подозрением на ТБ легких обращаются за помощью в амбулатории, где им должен быть поставлен правильный диагноз. Иногда возникает необходимость госпитализировать пациентов с подозрением на ТБ легких. Если возможно, помещайте их в отдельные палаты. Нередко нет условий, чтобы полностью изолировать пациентов с подозрением на ТБ от других больных. В таких случаях постарайтесь хотя бы поместить их в какой-либо одной части отделения.

Медицинскому персоналу следует поощрять пациентов с подозрением на ТБ легких проводить время на воздухе, если позволяет погода. Мокрота для бактериоскопии должна быть собрана как можно быстрее. Лабораторные исследования должны проводиться быстро и эффективно. Результаты бактериоскопических исследований должны отправляться в отделение без промедления. Взрослые, сопровождающие маленьких детей с возможным ТБ, сами могут страдать ТБ и быть источником заражения детей.

14.2.5. Больные туберкулезом легких с бактериовыделением

В идеале больным ТБ с положительным результатом бактериоскопии мокроты следует начать проводить противотуберкулезную химиотерапию, как только станут известны результаты бактериоскопии. В соответствии с рекомендациями многих НПТ больные ТБ легких с бактериовыделением в течение по крайней мере части, а нередко – и всего срока интенсивной фазы противотуберкулезной терапии находятся в стационаре. Пребывание таких больных в отдельных палатах помогает снизить риск заражения других больных. Не помещайте больного в специализированную фтизиатрическую палату до тех пор, пока ему не будет поставлен окончательный диагноз ТБ. Следует всячески предупреждать контакты с заразными больными ТБ легких наиболее восприимчивых и ВИЧ-инфицированных больных с подозрением на ТБ. Вполне вероятно, что диагноз ТБ у этих больных впоследствии не будет подтвержден.

14.2.6. Пациенты с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ-ТБ)

Во многих случаях предсказать или выявить МЛУ-ТБ невозможно, и во многих странах такая информация никогда не становится доступной. Тем не менее больным с установленной МЛУ-ТБ требуется лечение в специализированном центре. У таких больных могут быть длительные периоды бактериовыделения, поэтому следует сократить до минимума возможность их контактов с пациентами, не страдающими ТБ, или без МЛУ-ТБ.

Больные должны находиться в **отдельном** помещении, предпочтительно в хорошо вентилируемых отдельных палатах. Если это невозможно, для больных МЛУ-ТБ необходимо выделить специальное место в палате.

ПРИМЕЧАНИЕ

Больные с МЛУ-ТБ должны быть изолированы от ВИЧ-инфицированных пациентов. Во многих странах вспышки МЛУ-ТБ очень быстро распространяются на палаты для пациентов со СПИДом.

14.3. ЗНАЧЕНИЕ ВАКЦИНЫ БЦЖ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

14.3.1. Общие вопросы

Вакцина БЦЖ содержит бациллы Кальметта – Герена и представляет собой живую аттенуированную вакцину из штамма *M. bovis*. Эту вакцину вводят внутрикожно. Обычная доза для новорожденных и детей в возрасте до 3 мес – 0,05 мл, а для детей более старшего возраста – 0,1 мл. В странах с высокой распространенностью ТБ ВОЗ рекомендует проводить плановую иммунизацию всех новорожденных в первые дни жизни.

Введение вакцины БЦЖ защищает детей младшего возраста от диссеминированных и тяжелых форм ТБ, например от туберкулезного менингита и милиарного ТБ. Иммунизация вакциной БЦЖ не оказывает влияния (или влияет очень слабо) на заболеваемость взрослых ТБ легких.

14.3.2. Защита ВИЧ-инфицированных детей от туберкулеза с помощью вакцины БЦЖ

До сих пор остается неизвестным, уменьшает ли ВИЧ-инфекция защитный эффект вакцины БЦЖ у детей. Есть данные, что при иммунизации этой вакциной частота выража туберкулиновых проб у ВИЧ-инфицированных детей ниже. Однако пока неясно, влияет ли это на заболеваемость ТБ.

14.3.3. Безопасность вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей

Имеется несколько сообщений о местных осложнениях и генерализованной БЦЖ-инфекции после введения вакцины БЦЖ ВИЧ-инфицированным детям. Однако результаты проспективных исследований у ВИЧ-инфицированных и здоровых детей не выявили различий в степени риска развития поствакцинальных осложнений. Таким образом, в большинстве случаев иммунизация вакциной БЦЖ не представляет опасности для здоровья ребенка.

14.3.4. ВИЧ-инфекция и вакцина БЦЖ: рекомендации ВОЗ

Рекомендации ВОЗ для какой-либо конкретной страны зависят от распространенности ТБ в ней. В странах с высокой распространенностью ТБ положительный эффект от иммунизации вакциной БЦЖ перевешивает возможные отрицательные последствия.

Распространенность в стране	Рекомендуемая ВОЗ тактика
Высокая	Вводите вакцину БЦЖ всем детям в соответствии со стандартной программой, за исключением детей с клиническими симптомами ВИЧ-инфекции или СПИДа
Низкая	Не вводите вакцину БЦЖ ВИЧ-инфицированным детям

Низкая распространенность ТБ определяется следующим:

- средний ежегодный показатель регистрируемых случаев ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии за последние 3 года не более 5 на 100 000;
- средний ежегодный показатель регистрируемых случаев туберкулезного менингита у детей в возрасте до 5 лет за последние 5 лет менее 1 на 1 000 000;
- средний ежегодный риск заболеть ТБ не более 0,1%.

14.4. РОЛЬ РАСШИРЕННОЙ ПРОГРАММЫ ИММУНИЗАЦИИ (РПИ)

Вакцина БЦЖ – не единственная вакцина, используемая в рамках РПИ, которая помогает защитить ребенка от ТБ. Заболевания корью и коклюшем снижают резистентность ребенка к ТБ. Поэтому в процессе лечения ребенка, больного ТБ, не забудьте проверить его прививочную карту. Если ребенок по каким-либо причинам пропустил плановые прививки, посоветуйте матери после его излечения от ТБ привести ребенка для проведения иммунизации. ВОЗ совместно с ЮНИСЕФ разработала руководство по иммунизации. В соответствии с этим руководством всем детям с подозрением на бессимптомную ВИЧ-инфекцию, а также ВИЧ-инфицированным **должны** быть проведены все плановые прививки в соответствии с национальным календарем иммунизации.

Профилактическая терапия ТБ направлена на снижение как первичных случаев этого заболевания, так и его повторного возникновения (рецидивы). Первичное заболевание туберкулезом может возникнуть как при контакте с источником инфекции, так и в результате реактивации латентной туберкулезной инфекции. Рецидивы этого заболевания развиваются у лиц, ранее уже болевших ТБ.

а) Нацеленность на снижение риска первичного заболевания туберкулезом

Профилактическая противотуберкулезная химиотерапия обеспечивает существенные преимущества для лиц, подверженных повышенному риску заболевания. В настоящее время данная мера является средством направленности на индивида, а не массовым лечебным мероприятием по борьбе с ТБ. Например, ВОЗ рекомендует проводить профилактическую терапию изониазидом (ПТИ) у детей из внутрисемейных контактов с больными туберкулезом. К числу таких детей относятся также и те, у которых при скрининге не выявляется ТБ.

ВОЗ и ЮНЭЙДС рекомендуют проведение профилактической терапии изониазидом на протяжении 6 мес туберкулинположительным лицам, инфицированным ВИЧ, не имеющим признаков заболевания туберкулезом. Подобная профилактическая терапия может оказаться вполне оправданной также при отсутствии сведений о туберкулиновых реакциях, особенно у ВИЧ-инфицированных лиц, подверженных повышенной опасности развития ТБ. Можно допустить существование следующих двух механизмов, с помощью которых ПТИ обеспечивает защиту от ТБ лицам, живущим с ВИЧ-инфекцией. Во-первых, это снижение опасности прогрессирования недавно приобретенной туберкулезной инфекции. Во-вторых, это снижение вероятности реактивации уже существовавшей ранее латентной туберкулезной инфекции. Продолжительность подобной защиты после завершения шестимесячной ПТИ весьма ограничена (около 2,5 лет), вероятно, из-за продолжающейся экспозиции туберкулезной инфекции. Продолжительность защиты зависит от длительности курса профилактической химиотерапии.

б) Нацеленность на снижение риска рецидива туберкулеза

Частота рецидивов туберкулезного процесса после полного завершения курса противотуберкулезной химиотерапии у ВИЧ-положительных пациентов значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных. Профилактическая терапия (например, изониазидом), назначаемая после основного курса химиотерапии, способна снизить опасность наступления рециди-

вов у ВИЧ-инфицированных пациентов, хотя это не увеличивает продолжительность их жизни. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы подтвердить преимущества, уточнить оптимальные схемы (выбор препаратов и продолжительность их приема) и оценить техническую осуществимость профилактической химиотерапии. Только после этого ее можно будет обоснованно рекомендовать для снижения риска рецидивов туберкулеза.

14.5.1. Целевые группы для профилактического лечения

Эффективен шестимесячный курс профилактической терапии изониазидом (ежедневный прием в дозе 5 мг/кг). Однако программа борьбы с ТБ не рекомендует проводить профилактическое лечение всем людям, инфицированным *M. tuberculosis*. Невозможно пытаться выявить всех инфицированных микобактериями туберкулеза. Заболевание туберкулезом развивается только у 10% из них. Поэтому экономически нецелесообразно пытаться выявить и лечить всех инфицированных, чтобы предупредить развитие заболевания только у 10%. Однако вполне возможно определить группы высокого риска развития заболевания при инфицировании *M. tuberculosis*. В этих группах повышенного риска проведение специфического профилактического лечения может быть экономически вполне оправданным. К группам повышенного риска заболевания туберкулезом относятся дети младшего возраста, особенно ВИЧ-инфицированные. Как у детей, так и у взрослых ВИЧ-инфекция является возможной причиной эволюции туберкулезной инфекции в заболевание туберкулезом (см. главу 1).

Дети матерей, больных ТБ легких

У новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, имеется высокая степень риска инфицирования от матери, страдающей ТБ легких, равно как и высокая вероятность заболеть туберкулезом. Такие дети должны получить шестимесячный курс профилактического лечения, а затем быть иммунизированы вакциной БЦЖ. Альтернативный вариант – провести ребенку превентивную терапию изониазидом в течение 3 мес, а затем сделать внутрикожные пробы. Если результаты тестов отрицательны, следует прекратить прием изониазида и иммунизировать ребенка вакциной БЦЖ. При положительных результатах туберкулиновых тестов следует продолжить профилактическое лечение изониазидом еще в течение 3 мес, а затем прекратить прием препарата и иммунизировать ребенка вакциной БЦЖ.

Дети в возрасте до 5 лет

Большое значение имеет выявление детей, имевших внутрисемейные контакты с заразным больным ТБ легких (см. главу 4). Скрининг выявит тех детей в возрасте до 5 лет, у которых симптомы ТБ отсутствуют. Этим детям следует провести шестимесячный курс профилактического

лечения изониазидом. Если у контактных детей в возрасте до 5 лет имеются какие-либо симптомы, их нужно обследовать на ТБ. При выявлении ТБ эти дети должны получить полный курс противотуберкулезной терапии по соответствующей схеме. Если же диагноз ТБ исключен, то они должны получить курс профилактического лечения изониазидом.

ВИЧ-инфицированные

Результаты контролируемых клинических испытаний показали, что профилактическое лечение изониазидом снижает риск развития ТБ у ВИЧ-положительных лиц, инфицированных *M. tuberculosis*. Подтверждением наличия туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированного больного являются положительные результаты внутрикожного туберкулинового теста. Снижение риска заболевания ТБ у ВИЧ-инфицированных одновременно означает снижение риска прогрессирования ВИЧ-инфекции.

14.5.2. Значение профилактического лечения изониазидом у ВИЧ-инфицированных лиц

Теоретически профилактическое лечение изониазидом весьма привлекательно. Тем не менее ниже в таблице суммированы сведения о потенциальных недостатках такой терапии и необходимых мерах их предупреждения.

Возможные недостатки	Необходимые меры предупреждения
Риск токсического воздействия (особенно поражения печени)	Не назначайте препарат больным с хроническими заболеваниями или лицам, злоупотребляющим алкоголем
Развитие лекарственной устойчивости (если у пациента недиагностированный ТБ, а не просто инфицированность <i>M. tuberculosis</i>)	У всех больных необходимо исключить диагноз ТБ с помощью рентгенологического исследования У больных с кашлем продолжительностью 3 нед и больше необходимо исключить диагноз ТБ с помощью бактериоскопии мокроты
Распыление финансовых средств НПТ	Следует использовать не ресурсы НПТ, а средства, поступившие из других источников (например, средства Программы борьбы со СПИДом или добровольные пожертвования), либо следует найти дополнительные источники финансирования НПТ

14.5.3. Рекомендации ВОЗ/ЮНЭЙДС по профилактической химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-положительных пациентов

Службы, необходимые для обеспечения профилактической химиотерапии

Проведение профилактической химиотерапии требует следующего:

- адекватной возможности для консультирования по поводу ВИЧ-инфекции, включая ИПК (информация, просвещение, коммуникация) по ТБ;
- лечебного персонала, обладающего достаточным опытом и навыками;
- надежной связи между службами помощи при ВИЧ-инфекции и борьбы с ТБ;
- хорошей программы борьбы с ТБ, обеспечивающей высокую частоту излечения при незначительной частоте неудач лечения и досрочного прекращения терапии (в сумме менее 10%).

Рекомендации по проведению профилактической химиотерапии

- Профилактическая химиотерапия по поводу туберкулеза должна быть составным компонентом общего комплекса противотуберкулезных мероприятий в отношении лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом.
- Профилактическая химиотерапия должна проводиться только в учреждениях, где имеется возможность исключить наличие активного туберкулезного процесса, а также проводить надежный мониторинг и последующее наблюдение.
- Информация о ТБ и о профилактической химиотерапии должна быть доступна для ВИЧ-положительных лиц.
- Профилактическая химиотерапия должна обеспечиваться учреждениями, осуществляющими меры по добровольному консультированию и тестированию на ВИЧ-инфекцию.
- Первоочередной задачей программ борьбы с ТБ должно оставаться выявление и излечение больных, являющихся источниками распространения туберкулеза.
- Приобретение противотуберкулезных препаратов и обеспечение ими должно регулироваться на национальном уровне, чтобы не допустить развития лекарственной устойчивости.

Этапы развертывания профилактической химиотерапии

Лица с положительными результатами тестирования на ВИЧ-инфекцию должны получать:

Консультирование по ТБ

Скрининг активного ТБ	Опрос о наличии кашля у пациента: при жалобах на кашель следует проводить скрининг на ТБ; при отсутствии жалоб на кашель проводится рентгенография грудной клетки; если на рентгенограммах изменения отсутствуют, то дальнейшие мероприятия не проводят
Выделение контингентов, требующих повышенного внимания	Профилактическая химиотерапия рекомендована лицам с положительными реакциями как на туберкулин, так и на ВИЧ при отсутствии у них активного туберкулезного процесса. В тех ситуациях, когда проведение тестирования на чувствительность к туберкулину невозможно, профилактическая противотуберкулезная терапия показана следующим категориям лиц: а) живущим в регионах со значительной распространенностью ТБ; б) сотрудникам службы здравоохранения; в) внутрисемейным контактам с больными ТБ; г) заключенным; д) шахтерам
Проведение профилактической химиотерапии лицам без активного туберкулезного процесса	Рекомендован прием изониазида в суточной дозе 5 мг/кг (не выше 300 мг) ежедневно в течение 6 мес; терапия проводится в условиях самоконтроля: пациента контролируют и обследуют ежемесячно, обеспечивая препаратом на следующий месяц при каждом посещении
Мониторинг аккуратности лечения и побочного действия (токсичности)	Лица, самовольно прекратившие прием препарата, подлежат последующему наблюдению. Цель мониторинга состоит в обеспечении как минимум шестимесячного приема препарата на протяжении года наблюдения. Появление признаков активного туберкулезного процесса или токсических изменений со стороны печени служит показанием к прекращению приема изониазида
Оценка результатов	Регулярная оценка эффективности профилактической химиотерапии (аккуратность лечения, приверженность, токсичность, отказ от лечения, завершенность курса терапии)

Заключение

Профилактическая химиотерапия изониазидом ни в коей мере не является альтернативой стратегии DOTS, но имеется множество показаний и преимуществ ее проведения, особенно у ВИЧ-инфицированных лиц. У них профилактическая химиотерапия во многих случаях способна предотвратить развитие активного туберкулезного процесса. Необходимо разрабатывать систему организационных мероприятий, которая значительно расширила бы доступность профилактической химиотерапии ТБ для лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, особенно в местах со значительной распространенностью туберкулеза. Наряду с этим нельзя допускать ухудшения качества выполнения мероприятий НПТ.

□ РЕКОМЕНДУЕМАЯ
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА □

Harries AD, Maher D, Nunn P. Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 1997, **75**: 477–489.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.

World Health Organization. *Childhood tuberculosis and BCG vaccination. BCG – gateway to EPI*. Geneva, 1989.

World Health Organization. *Global Programme for Vaccines and Immunization. Immunization Policy*. Geneva, 1995.

World Health Organization. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, 1996 (WHO/TB/96.210, Rev.1).

World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly epidemiological record*, 1999, **74**: 385–400.

World Health Organization. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*. Geneva, 1999 (WHO/TB/99.269).



Департамент «Остановить туберкулез»
Департамент по ВИЧ/СПИДу
Департамент по охране здоровья детей,
подростков и развития

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Для более подробной информации по вопросам
туберкулеза и других инфекционных заболеваний
обращайтесь в Центр информационных ресурсов по
инфекционным заболеваниям:

Information Resource Centre Communicable Diseases
WORLD HEALTH ORGANIZATION
CH 1211 Geneva 27, Switzerland
e-mail: cdsdoc@who.int - fax +41 22 791 4285

Вы также можете посетить наш сайт по адресу:
<http://www.who.int/gtb>

**ТБ
ВИЧ**

ISBN 92 4 454634 5
ISBN 978 92 4 454634 5



9 789244 546345