

ОБЗОР

УДК 616-002.5-084-616.98

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ*

З.М.Загдын

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

PREVENTIVE TB TREATMENT IN HIV PATIENTS

Z.M.Zagdyn

Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

© З.М.Загдын, 2014 г.

Успехи широкого применения антиретровирусной терапии, достигнутые в последние десятилетия и положительно влияющие на продолжительность и качество жизни больных с ВИЧ-инфекцией, ослабляются высокой распространенностью туберкулеза среди этой популяции. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения в мире в 2012 году из 8,6 млн., заболевших туберкулезом 1,1 млн. были ВИЧ-серопозитивными, из них 320 000 человек умерли от туберкулеза [1]. В Российской Федерации число случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в 2013 году достигло 33 894 человек, из них умерли 7345 пациента, в том числе от туберкулеза — 5841 больных [2]. ВИЧ-серопозитивные лица заболевают туберкулезом в 20–30 раз чаще, чем ВИЧ-отрицательные [3]. Следовательно, профилактические мероприятия становятся важнейшими звеньями в снижении бремени туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, особенно в странах, где высоко распространение этих двух эпидемий. Целью настоящей публикации явился обзор существующих рекомендаций и исследований, проведенных в различных странах, в том числе в России, по применению противотуберкулезных препаратов с профилактической целью, преследуя в конечном итоге снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза больных с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: профилактика туберкулеза среди больных с ВИЧ-инфекцией, ВИЧ/ТБ, химиопрофилактика туберкулеза.

Benefits of the wide use of antiretroviral therapy achieved in the last decades are associated with positive affects on life span and quality of people living with HIV. However, the benefits are significantly compromised by the high prevalence of tuberculosis in this population. According to WHO estimates, among 8,6 million TB patients newly diagnosed in 2012 worldwide, 1,1 million were HIV-infected, of whom 320 000 patients died of tuberculosis. In the Russian Federation, the prevalence of combined HIV/TB infection in 2013 reached 33 894 cases, 7345 of the patients died, and 5841 lethal cases were ascribed to TB. Patients with seropositivity for HIV acquire TB 20 to 30 times more often than HIV-negative people do. Therefore, preventive interventions are of priority for reducing the burden of tuberculosis among people living with HIV, especially in countries where the prevalences of the two infections are high. The present publication reviews current recommendations and studies in different countries, including Russia, related to the use of anti-TB therapy for preventive purposes in the pursuit of the final goal of reducing TB prevalence and TB-related mortality among HIV patients.

Key words: TB prevention, HIV patients, HIV/TB, chemoprevention of tuberculosis.

Введение. В последние десятилетия во многих странах мира широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) значительно изменило естественное течение эпидемии ВИЧ-инфекции, снизив смертность, улучшив качество и продолжительность жизни больных с ВИЧ-инфекцией, регулярно получающих терапию. Однако эти успехи нивелируются высоким распространением туберкулеза (ТБ) среди ВИЧ-положительной популяции. По оценкам Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ) в 2012 году в мире туберкулезом заболели 8,6 млн. человек, из них 1,1 млн. составили больные с ВИЧ-инфекцией, и из 1,3 млн. умерших больных туберкулезом 320 000 имели ВИЧ-позитивный статус [1]. Согласно официальным отчетным данным в Российской Федерации в 2013 году число случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции составило 33 894 человека, из которых 7345 больных умерли, в том числе от туберкулеза — 5841 пациент [2]. ВИЧ-серопозитивные забо-

* В данном обзоре рассматриваются рекомендации только для взрослых и подростков.

левают туберкулезом в 20–30 раз чаще, чем ВИЧ-негативные [3]. В такой ситуации значительную роль в снижении распространения туберкулеза среди ВИЧ-инфицированной популяции играют профилактические мероприятия. По характеру и методам проведения эти меры подразделяются на две большие группы: неспецифические и специфические. К первой группе относят мероприятия общего плана, которые не связаны с возбудителем и патогенезом самой туберкулезной инфекции. Среди ВИЧ-серопозитивных лиц важными, с точки зрения неспецифической профилактики ТБ, становятся: раннее начало АРВТ, превентивный прием ко-тримоксазола, регулярный скрининг на туберкулез, формирование здорового образа жизни. С целью специфической профилактики туберкулеза в России на уровне популяции проводится вакцинация и ревакцинация БЦЖ и БЦЖ-М. До 2011 года применение вакцины БЦЖ-М среди детей, с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции было спорным и приказом Минздравсоцразвития России от 31.01.2011 года и обновленным приказом МЗ РФ № 125н от 21 марта 2014 года «Об утверждении национального календаря профилактических прививок ...» прививка против туберкулеза «у детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами» не разрешается [4, 5]. Другим видом специфической профилактики туберкулеза является назначение противотуберкулезных препаратов (ПТП) лицам, имеющим высокий риск развития инфекции. Целью данного обзора явилось изучение рекомендаций различных организаций и стран, основанных на крупных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях по профилактическому применению того или иного ПТП для снижения распространения туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Обзор. Профилактическое лечение туберкулеза проводится с целью снижения риска заболевания при заражении и/или активации латентного туберкулеза под влиянием различных факторов риска и основным условием для её назначения является отсутствие активного специфического процесса.

Химиопрофилактика (ХП) туберкулеза среди больных с ВИЧ-инфекцией может проводиться различными ПТП, но во многих странах мира придерживаются рекомендаций ВОЗ. Согласно последней редакции этих рекомендаций от 2012 года, в целях снижения бремени ТБ среди ВИЧ-инфицированной популяции, акцент делается на профилактическую терапию изониазидом (ПТИ), наряду с усилением инфекционного контроля и интенсификацией мер по выявлению туберкулеза, обозначенные, как три «И» [6]. ПТИ может назначаться взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ-инфекцией, только после исключения активного туберкулезного процесса. Скрининг туберкулеза у ЛЖВ основывается на комплексе симптомов

в виде кашля, лихорадки, похудания и ночных потов. Наличие хотя бы одного из этих проявлений требует углубленного клинико-лабораторного обследования для подтверждения диагноза туберкулеза. Другим существенным противопоказанием для приема ПТИ являются признаки активного гепатита любой этиологии. При отсутствии указанных симптомов всем ВИЧ-позитивным взрослым и подросткам, с неизвестным или положительным кожным туберкулиновым тестом (КТТ), независимо от степени иммуносупрессии, включая беременных, получающих АРВТ и тех, кто ранее лечился по поводу активного ТБ, необходимо назначать шестимесячный курс изониазида (INH) в дозе 300 мг/день. Проведение лучевой диагностики и КТТ не являются обязательными условиями перед началом ПТИ [7]. В странах с высоким бременем туберкулеза рекомендуется проводить 36-недельную ПТИ в качестве замены пожизненного приема INH. Рекомендации ВОЗ основывались на результатах крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, проведенных в различных странах. Эти испытания в большинстве своем дают ответы на множество вопросов: почему выбран INH, какова его эффективность, длительность приема, побочные реакции и факторы риска, эффективность при сочетании с АРВТ, проблемы приверженности и основной вопрос: каков риск развития лекарственной устойчивости к INH при его длительном применении, как монотерапии. В мета-анализе 12 рандомизированных, контролируемых (плацебо и другими ПТП) исследований, с числом участников более 8 500 человек, проведенным Кокрановским Обществом [8] авторы показали, что прием любого ПТП с профилактической целью по отношению к плацебо снижает риск развития туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией на 33% (риск отношений (РО) — 0,68, 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,54–0,85), у лиц с положительной кожной туберкулиновой пробой — на 64% (РО — 0,38, 95% ДИ — 0,25–0,57), с отрицательной — на 14%. Эффективность профилактического приема различной комбинации ПТП (рифампицин (R), пиразинамид (Z), рифапентин (RPT)) по отношению к монотерапии INH не имеет каких-либо отличий (таблица). Также было отмечено, что при монотерапии INH у лиц с положительной кожной туберкулиновой пробой (РО — 0,74, 95% ДИ — 0,55–1,00) и у пациентов, принимавших R в сочетании с INH (РО — 0,69, 095% ДИ — 0,50–0,95) независимо от результатов туберкулиновых тестов наблюдалось снижение смертности.

Тем не менее, в целом проведение превентивной терапии туберкулеза не оказало какого-либо влияния на общую смертность больных с ВИЧ-инфекцией (РО — 0,94, 95% ДИ — 0,85–1,05).

При сравнении различных по продолжительности курсов ХП ТБ (6, 9, 12 и 36-месячных) существенных

различий в эффективности между 6- и 12-месячным режимами приема INH по отношению к плацебо не было установлено [8]. Однако сравнение результатов 9-месячных курсов INH, также имеющих положительный эффект, с 6-месячным режимом не проводилось. Обратив

ПТП нежелательные проявления оказались выше, чем при монотерапии INH: против R+Z (РО — 0,64, 95% ДИ — 0,48–0,86), против INH+R (РО — 0,75, 95% ДИ — 0,46–1,24). В исследовании A.D.Grant и соавт. [11], проведенном среди шахтеров золотых приисков

Таблица

Сравнение эффективности различных схем ПТП, применяемых для профилактического лечения туберкулеза

Основная схема	Схема сравнения	РО (95% ДИ)	Уровень доказательности
Изониазид	Рифампицин+Пиразинамид	1,03 (0,75–1,4)	Умеренное
Изониазид	Изониазид+Рифампицин	0,97 (0,52–1,83)	Умеренное
Изониазид	Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид	0,69 (0,23–1,57)	Низкое
Изониазид + рифампицин	Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид	0,75 (0,21–1,82)	Умеренное

внимание на дороговизну длительных режимов, экспертная группа ВОЗ приняла решение, что в целом оптимальным является проведение шестимесячных курсов ПТИ. Со временем защитная функция профилактического лечения ТБ снижается, с сохранением максимального эффекта до 5 лет. В двух плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в Ботсване и Южной Африке показано значение 36-месячных курсов терапии INH по отношению к 6-месячным среди ВИЧ-позитивной популяции [9, 10]. Авторы этих испытаний установили, что заболеваемость ТБ (развития активного туберкулеза) среди получавших ПТИ в течение 36 месяцев была значительно

Южной Африки, где распространенность ВИЧ-инфекции достигает 30%, из 24211 принимавших INH-терапию, побочный эффект развился у 132 (0,54%). При этом в 61 случае появилась кожная сыпь, в 50 — периферическая нейропатия, в 17-гепатотоксическая реакция, с двумя летальными исходами, в 4 — судороги. В другой работе J.J.Saukкопеп и соавт. [12] не выявили достоверных различий в частоте гепатотоксических реакций на монотерапию INH среди ВИЧ-позитивной и ВИЧ-негативной популяции. Тем не менее, было получено заключение, что активный гепатит В, беременность в первые и последние триместры и изначально высокие трансаминазы могут способствовать развитию лекарственного гепатита.

Роль ПТИ усиливается при сочетании с АРВТ, значительно снижая заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-положительной популяции. В клинических испытаниях J.E.Golub и соавт. [13, 14] пациенты, принимавшие ПТИ, но не получавшие АРВТ достоверно чаще заболели ТБ, чем больные, сочетавшие прием АРВТ и ПТИ (РО — 0,24, $p < 0,001$). В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании [15] заболеваемость туберкулезом также была значительно ниже среди принимавших INH, по отношению к получавшим плацебо (РО — 0,63, 95% ДИ — 0,41–0,94, $p < 0,03$).

Еще одним немаловажным вопросом становится приверженность к профилактическому лечению ТБ среди больных с ВИЧ-инфекцией. На формирование приверженности пациентов к профилактическому лечению больше всего влияют доходчивая информация о роли ПТИ и более короткие режимы терапии, чем длительные курсы [8, 16].

Монотерапия INH становится исключительно важной проблемой в условиях высокого распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Однако эксперты ВОЗ утверждают, что профилактический прием INH не увеличивает риск развития лекарственной устойчивости к препарату. В мета-анализе 13 исследований с более чем 3600 участниками,

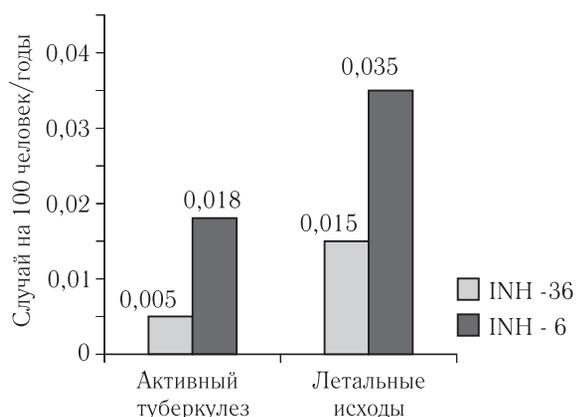


Рис. 1. Сравнительная эффективность 36- и 6-месячных курсов ИПТ среди больных с ВИЧ-инфекцией (J.Klausner, 2011, S.Francisco).

ниже (рис. 1), чем среди тех, кто находился на 6-месячном режиме (РО — 0,047), особенно среди пациентов с положительными результатами КТТ ($p < 0,02$). Исследователи пришли к выводу, что в регионах с высокой распространенностью туберкулеза 36-месячный курс INH более эффективен, чем шестимесячный, особенно у лиц, положительно реагирующих на КТТ.

В мета-анализе С.Аcolo и соавт. [8] побочный эффект INH по отношению к плацебо был выше (РО — 1,66, 95% ДИ — 1,09–2,51). Однако при комбинации

выполненным М.Е.Valcells и соавт. [17], авторы не установили достоверных различий в риске развития устойчивости к ИНН среди групп принимавших и не принимавших ИНН с профилактической целью (рис. 2), у кото-

ет заменить 9-месячный прием ИНН на 12-недельное контролируемое назначение ИНН в дозе 15 мг/кг (от 50–100 мг, максимально — 900 мг) в сочетании с RPT в дозе, зависящей от массы тела пациента:

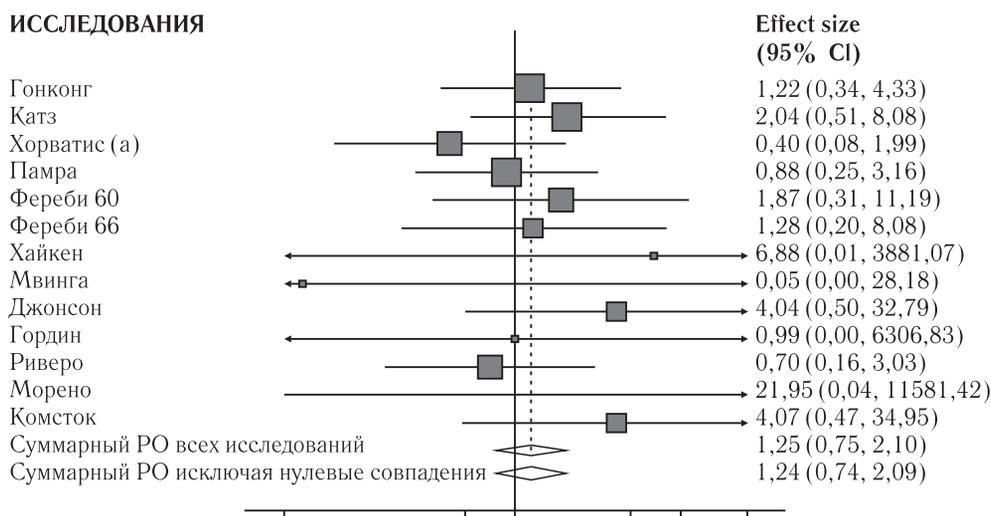


Рис. 2. Риск развития устойчивости к ИНН среди групп получавших и не получавших ПТИ [17].

рых в последующем развился туберкулез (РО — 1,25, 95%; ДИ — 0,75–2,10).

В настоящее время 41 страна включает в свою национальную программу профилактическое лечение ИНН среди ВИЧ-положительной популяции, рекомендуя шестимесячный курс, кроме Кубы и Аргентины, где применяется годичный режим терапии [18]. Пять стран не рекомендуют назначение ИНН для вторичной профилактики туберкулеза, 8 стран не рекомендуют ПТИ в течение 2–3 лет после завершения лечения активного ТБ. В странах Содружества независимых государств (СНГ) придерживаются рекомендаций ВОЗ (Украина) или же следуют национальным разработкам. В Белоруссии с профилактической целью пациентам с ВИЧ-инфекцией назначают ИНН (300 мг) от 3 до 12 месяцев [19]. При установленном контакте с больным ТБ, устойчивым к изониазиду, назначают рифампицин или рифабутин (600) мг ежедневно. В территориях с высокой распространенностью МЛУ ТБ рекомендуют индивидуальную схему химиопрофилактики пипразинамидом в сочетании с офлоксацином или ципрофлоксацином в сочетании с этамбутолом (Е). В Узбекистане предлагают шестимесячный курс ИНН, альтернативным вариантом является назначение рифампицина в течение четырех месяцев [20]. В мире в 2009 году только 0,3% от всех ВИЧ-серопозитивных получили ПТИ [21], в России в 2013 году — 4,8% от кумулятивного числа ВИЧ-положительных [22].

Рекомендации США по профилактическому лечению туберкулеза отличаются от таковых ВОЗ. CDC (Centers of Disease Control and Prevention) с 2011 года предлага-

ют 10–14 кг — 300 мг, 14,1–25 кг — 450 мг, 25,1–32 кг — 600 мг, 32,1–49,9 кг — 750 мг, >50 кг — 900 мг (максимально) [23]. Основным преимуществом данной методики является краткосрочность режима, дающая возможность контролируемости лечения, с эффективностью равной 9-месячному курсу ИНН [24]. Однако частота побочного эффекта при сочетанной химиопрофилактике ИНН+RPT значительно выше, чем при монотерапии ИНН ($p=0,009$), особенно гепатотоксичность ($p<0,001$). В связи с этим назначение сочетания ИНН+RPT противопоказано детям младше 2 лет, беременным и планирующим иметь беременность, пациентам на АРВТ. В указанных группах переносимость и побочное влияние RPT не до конца изучено. Также не рекомендуется прием ИНН+RPT пациентам с предположительно устойчивым к ИНН и R латентным туберкулезом.

Возвращаясь к вопросам профилактического лечения туберкулеза среди контактов с больным с МЛУ ТБ, надо сказать, что исследования и публикации в этой области ограничены как в мире, так и в нашей стране. В работе М.В.Ван дер Верфа [25], проведенной в Микронезии двум группам контактов с МЛУ ТБ с устойчивостью штаммов МТ к: А) ИНН, R, Z, E и S, Б) ИНН, R и проводилось контролируемое профилактическое лечение одним препаратом из фторхинолонового ряда или его сочетанием с этионамидом (группа А), и фторхинолоновым антибиотиком в сочетании с этамбутолом (группа Б) в течение 12 месяцев. Среди 93 контактов, получавших лечение не был выявлен ни один случай туберкулеза, среди тех, кто не получал лечение; из 40 кон-

тактов 28 человек заболели туберкулезом. В другом исследовании [26] 186 детям из контактов с МЛУ ТБ, сохранившим чувствительность к фторхинолонам, назначалось комбинированное превентивное лечение офлоксацином (15–20 мг/кг), этамбутолом (20–25 мг/кг) и изониазидом (15–20 мг/кг) с ежедневным приемом в течение 6 месяцев. Из 141 закончивших лечение детей, туберкулезом заболели 6 человек (3,2%), нежелательные явления были отмечены у 7 (3,7%) и один ребенок умер (0,5%). Тем не менее, систематический обзор, проведенный по публикациям в 2006–2012 годы [25] не позволяет определить эффективность профилактического лечения контактов с больными с МЛУ ТБ. В настоящее время имеют продолжение более 30 клинических исследований по превентивному лечению туберкулеза среди контактов с больными с МЛУ ТБ, преимущественно с применением моксифлоксацина.

В России рекомендации по профилактическому лечению туберкулеза в целом, в том числе и среди ВИЧ-серопозитивной популяции, основанные на результатах масштабных рандомизированных контролируемых клинических испытаний отсутствуют. Имеются единичные, разрозненные с малым числом участников исследования, выполненные среди больных с ВИЧ-инфекцией. Рекомендации ВОЗ по применению шестимесячного курса ИН широко не обсуждаются, преимущественно из-за настороженного отношения и предположения о росте лекарственной устойчивости при монотерапии в условиях высокой распространенности МЛУ ТБ. Имеются методические рекомендации «Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией», утвержденные Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2006 № 126-РХ [27]. Также вопросы превентивного лечения ТБ среди ВИЧ-серопозитивных затронуты в Пособии для врачей «Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией» [28]. Согласно этим документам показания для проведения ХПТ на ранних стадиях ВИЧ-инфекции идентичны таковым при отсутствии ВИЧ-инфекции. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции рекомендуется назначать ИН (300 мг) в сочетании с Z (150 мг) в течение трех месяцев, при прогрессировании иммунодефицита необходимо продолжать прием ПТП, длительность курса не указана. В работе Н.А.Турсуновой [29], проведенной среди небольшого числа больных с ВИЧ-инфекцией, назначая ИН и его сочетания с R, Z и E в течение трех месяцев делается вывод, что «профилактику туберкулеза у ВИЧ-инфицированных целесообразно проводить в течение трех месяцев двумя противотуберкулезными препаратами, в зависимости от индивидуальной

переносимости». В исследовании Н.В.Беляковой [30] указывается, что среди заключенных, получавших превентивное лечение ТБ различными препаратами, частота заболевания ТБ было достоверно ниже, чем среди тех, кому не назначались профилактические курсы ($p < 0,01$). Автор предлагает проводить ХП по индивидуальной схеме при наличии контакта с больным туберкулезом, при длительном (7 и более лет) течении и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В Оренбургской области, на основании проведения ХП туберкулеза среди 377 ВИЧ-серопозитивных лиц, из которых завершили лечение 190 пациента, с развитием активного ТБ у 8 человек, издан приказ о назначении ИН (10 мг/кг) в течение 6 месяцев или его с Z (25 мг/кг)/E (25 мг/кг) в течение 3 месяцев [31]. В Свердловской области активно проводится превентивное лечение туберкулеза с возрастающим охватом ВИЧ-позитивной популяции химиопрофилактикой от 3,6% в 2004 году до 77,5% в 2008 году. В работе Е.В.Бурлиной и Н.В.Эйсмонт показано снижение вероятности заболевания туберкулезом среди больных с ВИЧ-инфекцией с глубоким иммунодефицитом, получавшим ХП туберкулеза по отношению к тем, кому не проводилось такое лечение в 2,91 раз (РО — 95%, ДИ — 2,4–3,54) [32]. По данным авторов из Сибирского Федерального Округа профилактическое лечение туберкулеза среди ВИЧ-серопозитивных организовано в 75% субъектах, однако каждый регион имеет свои модели и методики проведения химиопрофилактики [33]. В Орловской области из 111 ВИЧ-серопозитивных, получавших химиопрофилактику туберкулеза в 2011–2012 годах, завершили курс лечения 98 пациентов (88,2%) [34].

Отсутствие единообразия и системности в проведении профилактического лечения туберкулеза среди ВИЧ-серопозитивной популяции в РФ создает множество трудностей. Нерешенными и актуальными остаются вопросы о наиболее приемлемой комбинации ПТП для химиопрофилактики с учетом эпидемиологических особенностей территорий (распространенность МЛУ ТБ), оптимальной продолжительности и частоты проведения профилактического лечения в зависимости от вирусологических, иммунологических, эпидемиологических и психо-социальных факторов, эффективности при сопутствующей патологии (вирусные гепатиты) и прочее. Необходимо оценка отдаленных результатов (заболевания туберкулезом и летальности от туберкулеза) после завершения профилактического лечения. Все эти вопросы требуют разработки национальных рекомендаций по профилактическому лечению туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, основанных на крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, с учетом территориальных особенностей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global tuberculosis report 2013* / WHO. — Geneva, 2013. — 292 p.
2. *Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) за 2013 год*, Российская Федерация, форма № 61 / Федеральное государственное статистическое наблюдение, 2014. — 6 с.
3. *Три И* в отношении ВИЧ/ТБ [электронный ресурс] / Всемирная Организация Здравоохранения. — URL: Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/3is/ru/index.html>. (дата обращения 17.09.2014 г).
4. *Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям* [электронный ресурс] / Приказ Минздравсоцразвития России № 51 от 31.01.2011. — URL: Режим доступа: <http://www.spruce.ru/infect/vaccine/calendar.html> (дата обращения 21.07.2014 г).
5. *Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям* [электронный ресурс] / Приказ МЗ России № 125н от 21.03.2014. — Режим доступа: <http://www.spruce.ru/infect/vaccine/calendar.html>. — 25 с.
6. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programs and other stakeholders* / WHO. — Geneva, 2012. — 36 p.
7. *Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов* / ВОЗ. — Женева, 2011. — 40 с.
8. *Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., Volmnik J.* Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — 81 p. — URL: <http://www.thecochranelibrary.com/userfiles/ccoch/file/CD000171.pdf>
9. *Samandari T.M., Mosimaneotsile B., Agizew T., Nyirenda S., Tedla Z., Sibanda T., Shang N., Moeti T.L.* Randomized, placebo-controlled trial of 6 vs 36 months isoniazid TB preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana // *Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. — San Francisco, US, 16–19 February 2010. — P. 104LB.
10. *Martinson N.B., Barnes G., Msandiwa R., Moulton L., Gray G., McIntyre J., Pronyk P., Chaisson R.E.* Novel regimens for treating latent TB in HIV-infected adults in South Africa: a randomized clinical trial // *Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. — Montreal, Canada, 8–11 February 2009. — P. 36bLB.
11. *Grant A.D., Mngadi K.T., van Halsema C.L., Luttig M.M., Fielding K.L., Churchyard G.J.* Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial // *AIDS*. — 2010. — Vol. 24. — Suppl 5. — P. 29–36. doi: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
12. *Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M., Schenker S., Jereb J.A., Nolan C.M., Peloquin C.A., Gordin F.M., Nunes D., Strader D.B., Bernardo J., Venkataramanan R., Sterling T.R.* An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2006. — Oct 15. — Vol. 174 (8). — P. 935–952.
13. *Golub J.E., Saraceni V., Cavalcante S.C., Pacheco A.G., Moulton L.H., King B.S., Efron A., Moore D., Chaisson R.E. and Durovi B.* The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil // *AIDS*. — 2007. — Vol. 21. — P. 1441–1448.
14. *Golub J.E., Pronyk P., Mohapi L., Thsabangu N., Moshabela M., Struthers H., Gray G.E., McIntyre J.A., Chaisson R.E. and Martinson N.A.* Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort // *AIDS*. — 2009. — Vol. 23. — P. 631–636.
15. *Rangaka M.X., Boulle A., Wilkinson R.J., van Cutsem G., Goemaere E., Coliath R., Titus R., Mathee S., Maartens G.* Randomized controlled trial of isoniazid preventive therapy in HIV-infected persons on antiretroviral therapy // *Nineteenth International AIDS Conference*. — Washington DC. — 2012. — THLB03.
16. *Mindachew M., Deribew A., Tessema F., Biadgilign S.* Predictors of adherence to isoniazid preventive therapy among HIV positive adults in Addis Ababa, Ethiopia // *BMC Public Health*. — 2011. — Vol. 11. — P. 916. — doi:10.1186/1471-2458-11-916.
17. *Balcells M.E., Thomas S.L., Godfrey-Faussett P., Grant A.D.* Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 744–751.
18. *Gupta S.S., Granich A.B., Suthar A.B., Smyth S., Baggaley R., Sculler D., Date A., Desai M.A., Lule F., Raizes E., Blanc L., McClure C., Hirsch G.* Three I's for HIV/TB and early ART to prevent HIV and TB: policy review of HIV and TB guidelines for high HIV/TB-burden African countries // *Nineteenth International AIDS Conference*. — Washington DC, 2012. — WEPDD0205
19. *Организация противотуберкулезных мероприятий у ВИЧ-инфицированных лиц: инструкция по применению. Приложение 1.* [электронный ресурс] / Министерство Здравоохранения Республики Беларусь. — Режим доступа: <http://aids.belmapo.by/page/6/273/>.
20. *ВИЧ-инфекция и туберкулез. Особенности течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции: методические рекомендации. Приложение № 9* / Узбекистан. — 2007. — 9 с.
21. *Global tuberculosis report 2009* / WHO. — Geneva, 2010. — 293 p.
22. *Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) за 2013 год*, Российская Федерация, форма № 61 / Федеральное государственное статистическое наблюдение, 2013. — 6 с.
23. *Centers of Disease Control and Prevention.* Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifampentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* — 2011. — Vol. 60 (48). — P. 1650–1653.

24. *Sterling T.R., Villarino M.E., Borisov A.S., Shang N., Gordin F., Bliven-Sizemore E., Hackman J., Hamilton C.D., Menzies D., Kerrigan A., Weis S.E., Weiner M., Wing D., Conde M.B., Bozeman L., Horsburgh C.R. Jr, Chaisson R.E.* Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis* infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 2155–2166.
25. *Van der Werf M.J., Sandgren A., Manissero D.* Management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in the European Union and European Economic Area // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 2012 Mar. — Vol. 16 (3). — P. 426.
26. *Seddon J.A., Godfrey-Faussett P., Hesselting A.C., Gie R.P., Beyers N., Schaaf H.S.* 2012, Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Lancet Infectious Diseases.* — Vol. 12. — P. 469–479.
27. *Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией: методические рекомендации / Минздравсоцразвития РФ.* — 29.12.2006. — № 7126-РХ. — 41 с.
28. *Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А.* Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей / М., Тверь: ООО «Издательство Триада». — 2007. — 120 с.
29. *Турсунова Н.А., Ворожцова М.П.* Профилактическая работа фтизиатра в Городском центре по профилактике и борьбе со СПИДом: Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза/ под ред. Ю.Н.Левашева. — СПб., 2005. — С. 60–65.
30. *Белякова Н.В., Фролова О.П., Золотарева Л.В., Новоселова О.А.* Анализ состояния заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекции (на примере пяти областей Центрального федерального округа) // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2010. — № 5. — С. 54–59
31. *Об обеспечении скрининга на туберкулез и химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. [электронный ресурс] / Приказ Министерства Здравоохранения Оренбургской области № 666 от 15.05. 2007.* — Режим доступа: http://orenburg.news-city.info/docs/sistems/dok_ierfbi.htm
32. *Бурлина Е.В., Эйсмонт Н.В., Подымова А.С., Рямова Е.П.* Результаты превентивного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в Свердловской области // *Туберкулез и болезни легких.* — 2011. № 4. С. 74–75.
33. *Нарышкина С.Л., Алексеева Т.В., Ревякина О.В.* Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // *Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.* — 2013. — № 12. — С. 49–50.
34. *Хорошутина В.В., Белоносова Е.Н.* Опыт проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // *Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.* — 2013. — № 12. — С. 50.

Статья поступила 21.10.2014 г.

Сведения об авторе:

Загдын Зинаида Моисеевна — к.м.н., старший научный сотрудник научно-методического отдела СПб НИИФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. 2/4, e-mail: dinmet@mail.ru