

**Приоритетные
аспекты изучения
проблемы ТБ/ВИЧ в
условиях высокой
распространенности
ВИЧ-инфекции
и ограниченных
ресурсов**



**Всемирная организация
здравоохранения**

TB/HIV Working Group

Stop TB Partnership

**Приоритетные
аспекты изучения
проблемы ТБ/ВИЧ в
условиях высокой
распространенности
ВИЧ-инфекции
и ограниченных
ресурсов**



**Всемирная организация
здравоохранения**

TB/HIV Working Group

Stop  Partnership

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings.

WHO/HTM/TB/2010.8

WHO/HTM/HIV/2010.10

1.HIV infections. 2.Acquired immunodeficiency syndrome - prevention and control. 3.AIDS-related opportunistic infections - prevention and control. 4.Tuberculosis, Pulmonary - prevention and control. 5.Research. 6.Developing countries. I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 450030 9 (NLM classification: WC 503.5)

© Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.

Все права защищены. 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; эл. почта: bookorders@who.int). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ - как для продажи, так и для некоммерческого распространения - следует направлять в Отдел прессы ВОЗ по указанному выше адресу (факс: +41 22 791 4806; эл. почта: permissions@who.int).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

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

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности 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, возникший в результате использования этих материалов.

Оформление - Creative Lynx, Женева, Швейцария.

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Этот документ составлен Delphine Sculier при содействии Haileyesus Getahun, Reuben Granich, Christian Lienhardt и Matteo Zignol от имени редакционной группы Департамента «Остановить ТБ» и Департамента по ВИЧ/СПИДу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Ценные замечания были получены от консультативной группы и экспертного совета, членский состав которых приводится ниже.

Консультативная группа: Jintanat Anaworanich (Сотрудничество по проведению исследований в области ВИЧ-инфекции в Нидерландах, Австралии и Таиланде, Таиланд), Yibeltal Assefa (Национальный офис по профилактике ВИЧ/СПИДа и борьбе с ним, Эфиопия), Richard Chaisson (Центр по изучению туберкулеза при Университете Джонса Хопкинса, Соединенные Штаты Америки [США]), Jeremiah Chakaya (Кенийский институт медицинских научных исследований, Кения), Mark Cotton (Университет Стелленбоша, Южная Африка), Peter Godfrey-Faussett (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство), Christy Hanson (Агентство США по международному развитию [АМР США], США), Anthony Harries (Международный союз борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями, Соединенное Королевство), Mark Harrington (Общественная организация по лоббированию доступа к лечению «Treatment Action Group», США), Diane Havlir (Калифорнийский университет в Сан-Франциско, США), Salman Keshavjee (Медицинский факультет Гарвардского университета, США), Michael Kimerling (Фонд Билла и Мелинды Гейтс, США), Steve Lawn (Университет Кейптауна, Южная Африка), Mauro Schechter (Федеральный университет Рио-де-Жанейро, Бразилия).

Экспертный совет: Getachew Aderaye (Университет Аддис-Абебы, Эфиопия), Connie Benson (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США), Amy Bloom (АМР США, США), Maryline Bonnet («Врачи без границ», Швейцария), Frank Cobelens (Амстердамский университет, Нидерланды), David Cohn (Центр медико-санитарных дисциплин при Университете Колорадо, США), Bob Colebunders (Институт тропической медицины, Бельгия), Liz Corbett (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Малави), Rod Escombe (Имперский колледж, Лондон, Соединенное Королевство), Jerry Friedland (Йельский университет, США), Elvin Geng (Калифорнийский университет в Сан-Франциско, США), Robert Gie (Университет Стелленбоша, Южная Африка), Philippe Glaziou (Департамент «Остановить ТБ», ВОЗ), Eric Goemare («Врачи без границ», Южная Африка), Fred M. Gordin (Вашингтонский университет, США), Ernesto Jaramillo (Департамент «Остановить ТБ»,

ВОЗ), Garry Maartens (Университет Кейптауна, Южная Африка), Dermot Maher (Совет по медицинским научным исследованиям, Уганда), Bess Miller (Центры по борьбе с болезнями и их профилактике, США), Veronica Miller (Вашингтонский университет, США), Alwyn Mwinga (Центр по борьбе с болезнями и их профилактике, Замбия), Lisa Nelson (Центр по борьбе с болезнями и их профилактике, Мозамбик), Andrew Nunn (Совет по медицинским научным исследованиям, Соединенное Королевство), Paul Nunn (Департамент «Остановить ТБ», ВОЗ), Philip Onyebujoh (Специальная программа научных исследований и подготовки кадров по тропическим болезням, ВОЗ), Mario Raviglione (Департамент «Остановить ТБ», ВОЗ), Alasdair Reid (Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу, Швейцария), Renee Ridzon (Фонд Билла и Мелинды Гейтс, США), Giorgio Roscigno (Фонд по внедрению новых диагностических технологий, Швейцария), Fabio Scano (ВОЗ, Китай), Boniswa Seti (Южноафриканский альянс за права пациентов и борьбы против СПИДа, Южная Африка), Christine Sizemore (Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний, США), Soumya Swaminathan (Специальная программа научных исследований и подготовки кадров по тропическим болезням, ВОЗ), Robert Terry (Департамент политики и сотрудничества в области научных исследований, ВОЗ), Annelies van Rie (Университет Северной Каролины, США), Jay Varma (Центр по борьбе с болезнями и их профилактике, Китай), Robin Wood (Университет Кейптауна, Южная Африка), Rony Zachariah («Врачи без границ», Бельгия).

Координацию работы обеспечивали: Haileyesus Getahun и Delphine Sculier (Департамент ВОЗ «Остановить ТБ»).

СОДЕРЖАНИЕ

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ	iii
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	vi
РЕЗЮМЕ	1
ВВЕДЕНИЕ	3
Обоснование	3
Цель	4
Целевая аудитория	4
Процесс подготовки документа	4
Определение приоритетных научных вопросов	4
ГЛАВА 1: ПРОФИЛАКТИКА ТБ	5
1.1 Профилактическое лечение ТБ	5
1.2 Инфекционный контроль ТБ	6
1.3 Антиретровирусная терапия	7
1.4 Вакцины против ТБ	8
1.5 Тесты, основанные на продукции гамма-интерферона	8
1.6 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к профилактике ТБ	10
ГЛАВА 2: БОЛЕЕ АКТИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ ТБ	11
2.1 Клинический скрининг и диагностические алгоритмы	11
2.2 Методы диагностики ТБ	12
2.2.1 Микроскопия	12
2.2.2 Культуральные методы	12
2.2.3 Техника выявления амплификации гена	13
2.2.4 Другие диагностикумы и портативные анализаторы	14
2.3 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к более активному выявлению случаев ТБ	15
ГЛАВА 3: ЛЕЧЕНИЕ ТБ У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ	16
3.1 Комбинации антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов	16
3.1.1 Рифампицин и невирапин	16
3.1.2 Рифампицин и эфавиренц	17
3.1.3 Сравнительная оценка невирапина и эфавиренца на фоне приема рифампицина	17
3.1.4 Рифампицин и ингибиторы протеазы	18
3.1.5 Схемы с тремя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы	18
3.1.6 Схемы лечения с включением рифабутина	18

3.2	Оптимальные сроки для начала антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных ТБ	19
3.3	Воспалительный синдром восстановления иммунитета	20
3.4	Схемы лечения ТБ	21
3.5	Приоритетные научные вопросы, относящиеся к лечению ТБ у людей, живущих с ВИЧ	22
ГЛАВА 4: ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЙ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ		23
4.1	Эпидемиология ВИЧ-инфекции и лекарственно-устойчивого ТБ	23
4.2	Вопросы диагностики лекарственно-устойчивого ТБ у людей, живущих с ВИЧ	24
4.3	Стратегии лечения МЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ	24
4.4	Ведение лиц, контактирующих с больными лекарственно-устойчивым ТБ	25
4.5	Приоритетные научные вопросы, относящиеся к проблеме лекарственно-устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции	26
ГЛАВА 5: ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ И МАТЕРЕЙ		27
5.1	ТБ и ВИЧ-инфекция у детей	27
5.1.1	Эпидемиология ТБ у детей, живущих с ВИЧ	27
5.1.2	Профилактика ТБ у детей, живущих с ВИЧ	27
5.1.3	Диагностика ТБ у детей, живущих с ВИЧ	28
5.1.4	Лечение ТБ у детей, живущих с ВИЧ	28
5.1.5	Лекарственно-устойчивый ТБ у детей, живущих с ВИЧ	29
5.2	Коинфекция ТБ и ВИЧ у матери и передача от матери ребенку	30
5.3	Приоритетные научные вопросы, относящиеся к проблеме коинфекции ТБ и ВИЧ у матери и ребенка	31
ГЛАВА 6: ИНТЕГРИРОВАННЫЕ СЛУЖБЫ ПО БОРЬБЕ С ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ		32
6.1	Организация работы служб по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией	32
6.2	Меры вмешательства на уровне общины	34
6.3	ВИЧ-ассоциированный ТБ у особых групп населения	35
6.4	Приоритетные научные вопросы, относящиеся к интеграции служб по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией	36
БИБЛИОГРАФИЯ		37
ПРИЛОЖЕНИЕ 1		51
ПРИЛОЖЕНИЕ 2		53

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВ	антиретровирусные (препараты)
АРТ	антиретровирусная терапия
БЦЖ	бацилла Кальметта-Герена
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСВИ	воспалительный синдром восстановления иммунитета
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
КР	коэффициент риска
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПРООН	Программа развития ООН
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РНК	рибонуклеиновая кислота
сКР	скорректированный коэффициент риска
сОШ	скорректированное отношение шансов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЮНИСЕФ	Детский фонд Организации Объединенных Наций
ЮНЭЙДС	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу
CD4	T-лимфоциты, экспрессирующие рецептор CD4
СYP	система цитохрома P450
ELISPOT	энзим-опосредованный иммуноспот
IGRA	анализ высвобождения гамма-интерферона
MODS	метод микроскопического наблюдения за лекарственной чувствительностью
P	p-уровень
TDR	Специальная программа научных исследований и подготовки кадров по тропическим болезням ПРООН/ЮНИСЕФ/Всемирного банка/ВОЗ

РЕЗЮМЕ

В ноябре 2008 г. Глобальная рабочая группа по ТБ/ВИЧ Партнерства «Остановить ТБ» совместно с Департаментом ВОЗ «Остановить ТБ», Департаментом ВОЗ по ВИЧ/СПИДУ и Специальной программой научных исследований и подготовки кадров по тропическим болезням ПРООН/ЮНИСЕФ/Всемирного банка/ВОЗ (TDR) выступила с инициативой провести пересмотр опубликованной в 2005 г. повестки дня по приоритетным аспектам изучения проблемы туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) в условиях ограниченных ресурсов.

Обзор литературных данных проводился для оценки современного состояния научных исследований и выявления пробелов в знаниях по шести ключевым заданным областям, относящимся к сочетанной инфекции ТБ и ВИЧ, а именно: профилактика ТБ; более активное выявление случаев ТБ; лечение ТБ у людей, живущих с ВИЧ; лекарственно-устойчивый ТБ и ВИЧ; ТБ и ВИЧ у детей и у матери; и интеграция служб по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией. Этот документ основан на результатах обзора литературы и итогах дискуссий, состоявшихся в июле 2009 г. в Кейптауне (Южная Африка) на международном совещании по изучению проблемы ТБ/ВИЧ.

Процесс развивался с учетом мнений международных экспертов по ТБ и ВИЧ-инфекции, входящих в состав консультативной группы и экспертного совета. Их членами являлись технические эксперты и ученые, занимающиеся вопросами ТБ и ВИЧ; разработчики политики здравоохранения; люди, живущие с ВИЧ, и защитники их интересов; руководители программ по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией; представители организаций-доноров и сотрудники ВОЗ. Члены консультативной группы и экспертного комитета проанализировали содержание документа; им также было предложено сформулировать три главных вопроса по каждому из заданных направлений исследований, опираясь на результаты обзора документа и собственное мнение. Это позволило составить перечень из 77 вопросов по всем разделам работы. Затем определили степень приоритетности каждого вопроса на основании установленных критериев, отражающих такие параметры, как эффективность, осуществимость, подотчетность и справедливость. В конечном итоге, путем расчета среднего количества баллов по каждому из 77 вопросов были получены балльные оценки приоритетности, и, в зависимости от набранных баллов, вопросы, обозначенные по каждому разделу, были ранжированы. При определении степени первоочередности вопросов использовалась защищенная паролем система веб-консультаций.

Важнейший научный вопрос, касающийся профилактики ТБ у людей, живущих с ВИЧ, предусматривает необходимость

в следующем: разработка оптимального алгоритма скрининга на ТБ для использования в различных условиях при разном уровне бремени ТБ и ВИЧ-инфекции с тем, чтобы можно было без риска начинать профилактическое лечение ТБ; реализация оптимальных мер инфекционного контроля, позволяющих снизить вероятность передачи *Mycobacterium tuberculosis* в лечебно-профилактических учреждениях, в быту и среди населения; определение оптимальной продолжительности, безопасности, результативности и экономической эффективности профилактического лечения только изониазидом или в сочетании с антиретровирусной терапией (АРТ) для снижения риска развития активной формы ТБ по сравнению с использованием только АРТ у людей, живущих с ВИЧ, особенно в рамках программной деятельности.

В связи с необходимостью более активного выявления случаев ТБ вопросом первостепенной важности оказалась постановка простых «экспресс-реакций на ТБ с использованием индикаторной полоски» в месте обращения для диагностики всех типов ТБ у пациентов всех категорий (в том числе у детей и людей, живущих с ВИЧ). Наряду с этим к числу приоритетных направлений исследований были отнесены: разработка оптимального алгоритма диагностики и скрининга на ТБ для использования при разном уровне распространенности ВИЧ-инфекции и ТБ с целью выявления любых форм ТБ и интеграция этого алгоритма в систему оказания рутинной помощи; определение, как повлияет на программную деятельность внедрение наиболее перспективных диагностических методов, доступных в настоящее время для экспресс-диагностики ТБ, в том числе методов диагностики лекарственной устойчивости и выявления больных с отрицательными результатами микроскопии мазка мокроты при проведении широкомасштабных обследований.

В области лечения ТБ у людей, живущих с ВИЧ приоритетными были признаны такие научные вопросы, как безопасность, эффективность и фармакокинетические параметры недавно разработанных и принципиально новых лекарственных препаратов, которые могут заменить рифампицин и сократить продолжительность лечения чувствительного и лекарственно-устойчивого ТБ у людей, живущих с ВИЧ, как на фоне приема антиретровирусных (АРВ) препаратов, так и без них; наиболее подходящие в плане безопасности, эффективности, переносимости, оптимальной терапевтической дозы и взаимодействия с другими лекарственными средствами АРВ-препараты первого и второго ряда для использования в сочетании со схемами лечения ТБ с включением рифампицина; оптимальные сроки для начала АРТ у

ВИЧ-инфицированных больных с активной формой ТБ, как чувствительного, так и устойчивого к лекарственным препаратам.

К трем наиболее приоритетным вопросам в отношении *лекарственно-устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции* были отнесены следующие: последствия для программной деятельности и преимущества в отношении индивидуальных исходов лечения от использования метода обратной гибридизации с типоспецифическими зондами и других некультуральных методов для диагностики лекарственно-устойчивого ТБ на периферийном уровне оказания помощи; истинное бремя, прогностические факторы и динамика передачи МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в условиях высокого уровня распространенности ВИЧ-инфекции и ограниченных ресурсов; оптимальная модель оказания помощи при лекарственно-устойчивом ТБ при тяжелом бремени болезни в свете соблюдения фундаментальных гражданских прав и индивидуальных прав пациента.

В связи с проблемой *коинфекции ТБ и ВИЧ у матери и в детском возрасте* в категорию приоритетных были включены следующие вопросы: наиболее удачные клинические алгоритмы и диагностические методы для совершенствования скрининга и диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей, в том числе для диагностики БЦЖ-связанного ТБ, ВСИС-обусловленного ТБ и лекарственно-устойчивого ТБ; влияние АРТ на профилактику ТБ у детей; оптимальная АРТ для использования в комбинации со схемой лечения ТБ, включающей рифампицин, у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей и оптимальные сроки для начала АРТ у детей, получающих лечение по поводу ТБ.

В области *интеграции служб по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией* в число приоритетных вошли такие вопросы, как определение наилучших стратегий и оптимальных моделей интеграции и организации совместных мер по борьбе с ТБ/ВИЧ (включая предоставление АРТ) для ВИЧ-инфицированных взрослых больных ТБ, детей и семей на уровне общины и сектора здравоохранения; наиболее удачные операционные модели для укрепления и наращивания лабораторного потенциала (в том числе применение новых методов диагностики ТБ и определения лекарственной чувствительности) и улучшения диагностики ТБ на всех уровнях оказания помощи; выявление барьеров (с позиции пациента и медработника), мешающих организации помощи людям, живущим с ВИЧ (взрослым и детям), а также их семьям, и препятствующих доступу к услугам при ВИЧ-инфекции и ТБ, а также предоставлению АРТ лицам с сочетанной инфекцией ТБ, и путей их преодоления.

Приоритетные вопросы отражают широкий диапазон требующих решения проблем в области фундаментальных, эпидемиологических, клинических и операционных исследований. В целях реализации научных приоритетов необходимо разумно распорядиться финансовыми ресурсами, полученными из разных источников, в том числе через Глобальный фонд для борьбы против СПИДа, туберкулеза и малярии и Чрезвычайную программу Президента США по оказанию помощи в борьбе со СПИДом. Наряду с повышением научного интереса ученых к этим вопросам важную роль играет выделение правительствами стран с ограниченными ресурсами дополнительных средств на эти цели. Предполагается, что вопросы приоритетных научных исследований, о которых идет речь в этом документе, станут руководством к действию, определяющим, что в первую очередь должно интересоваться ученых и во что необходимо вкладывать средства для преодоления последствий двойной эпидемии ТБ и ВИЧ-инфекции.

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование

Туберкулез (ТБ) – главный убийца людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). ТБ является причиной по меньшей мере одной из четырех смертей среди людей, живущих с ВИЧ, причем многие из этих смертей приходится на страны с ограниченными ресурсами. Совместные действия по борьбе с ТБ/ВИЧ крайне необходимы для профилактики, диагностики и лечения не только ТБ у людей, живущих с ВИЧ, но и ВИЧ-инфекции у больных ТБ, равно как и для гарантии того, что ВИЧ-инфицированные больные ТБ будут выявлены и надлежащим образом пролечены. В последние годы объем совместных мероприятий по противодействию ТБ/ВИЧ неуклонно возрастал в глобальном масштабе. Это обусловило необходимость проведения дополнительных научных исследований с целью выяснения того, как обеспечить организацию качественного и комплексного обслуживания для профилактики, лечения и предоставления других видов помощи больным ТБ и ВИЧ-инфекцией и тем самым не допустить предотвратимых случаев смерти.

В 2005 г. на консультативном совещании экспертов, состоявшемся по инициативе Глобальной рабочей группы по ТБ/ВИЧ Партнерства «Остановить ТБ», были определены приоритеты научных исследований по ТБ/ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов (1). Консультативное совещание было организовано совместно Департаментом «Остановить ТБ» и Департаментом по ВИЧ/СПИДу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Программой развития ООН (ПРООН)/Детским фондом Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ)/Всемирным банком/Специальной программой научных исследований и подготовки кадров по тропическим болезням (TDR). Тогда были обозначены пять приоритетных направлений в области научных исследований, а именно: профилактическое лечение ТБ; профилактика котримоксазолом; АРТ у людей, живущих с ВИЧ и болеющих или заболевающих ТБ; более активное выявление случаев ТБ; новые методы и диагностические алгоритмы по совершенствованию диагностики ТБ с отрицательными результатами бактериоскопии мазка. Также были определены сквозные вопросы.

Кроме того, участники консультативного совещания сформулировали 30 научных вопросов по пяти приоритетным направлениям. Партнерам, организациям-донорам, научно-исследовательским учреждениям и странам было предложено провести приоритетные научные исследования, которые они считают особо важными для совершенствования мер по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией.

Чтобы убедиться в том, стимулировала ли научные исследования принятая в 2005 г. научная повестка дня

по проблеме ТБ/ВИЧ, в 2009 г. был проведен обзор опубликованных материалов с использованием базы данных PubMed Национальной медицинской библиотеки США¹ и ключевых слов, имеющих отношение к каждому из 30 научных вопросов. В общей сложности удалось выявить 209 научных публикаций, вышедших в свет за период с 2004 по 2009 г. (Приложение 1). Число опубликованных рукописей, тематически связанных с 30 вопросами, увеличивалось с каждым годом: в 2004 г. было опубликовано 20 соответствующих рукописей, а в 2009 г. их число увеличилось до 56 (Приложение 1).

Помимо этих опубликованных научных материалов продолжают рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), направленные на решение некоторых приоритетных вопросов, обозначенных в 2005 г. Например, вопросы, которые в настоящее время изучаются в процессе РКИ, включают определение оптимальных сроков для начала АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ТБ и разработку стратегий по улучшению системы выявления случаев ТБ. Результаты этих исследований должны быть получены в ближайшие один или два года. Кроме того, начиная с 2005 г., ВОЗ выпустила две соответствующие публикации:

- Руководство по профилактическому лечению котримоксазолом ВИЧ-ассоциированных инфекций у детей, подростков и взрослых (Guidelines on cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults), выпущено в 2006 г.
- Совершенствование диагностики легочного и внелегочного туберкулеза с отрицательным результатом бактериоскопии мазка мокроты у взрослых и подростков. Рекомендации для использования в условиях высокой распространенности ВИЧ и ограниченных ресурсов (Improving the diagnosis of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource constrained settings), выпущены в 2007 г.

Поскольку принятая в 2005 г. научная повестка дня по ТБ/ВИЧ стимулировала появление научных публикаций, и, учитывая имеющиеся на сегодня неудовлетворенные потребности в научных данных, Глобальная рабочая группа по ТБ/ВИЧ Партнерства «Остановить ТБ» в сотрудничестве с Департаментами ВОЗ «Остановить ТБ», Департаментом ВОЗ по ВИЧ/СПИДу и Специальной программой TDR выступила с призывом пересмотреть повестку дня по приоритетным научным исследованиям ТБ/ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов. В данной публикации представлен пересмотренный вариант научной повестки дня и поясняется, как она была составлена.

¹ Доступна на сайте <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Цель

Цель этого документа - повысить уровень осознания актуальности приоритетных направлений научных исследований по проблеме ТБ/ВИЧ (то есть по тем направлениям, которые требуют срочного финансирования и внимания ученых), содействовать координации информационно-пропагандистской работы и стимулировать финансирование научных изысканий. Поставленная задача заключается в наращивании темпов осуществления высококачественных и интегрированных вмешательств по борьбе с ТБ/ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов. В документе дается описание пересмотренной повестки дня по приоритетным научным вопросам, в основе которой лежат недавно полученные фактические данные по шести ключевым проблемам коинфекции ТБ и ВИЧ (представлены в главах 1-6):

- профилактика ТБ
- более активное выявление случаев ТБ
- лечение ТБ у людей, живущих с ВИЧ
- лекарственно-устойчивый ТБ и ВИЧ-инфекция
- ТБ и ВИЧ-инфекция у детей и матерей
- интегрированные службы по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией.

Целевая аудитория

Этот документ адресован научным работникам, представителям финансовых учреждений, активистам и разработчикам политики противодействия ТБ и ВИЧ-инфекции.

Процесс подготовки документа

С марта по июнь 2009 г. редакционная группа в составе представителей Департаментов ВОЗ «Остановить ТБ» и по ВИЧ/СПИДу провела обзор литературных данных, характеризующих современное состояние научных исследований по шести вышеупомянутым ключевым областям, с использованием базы данных PubMed и выявила пробелы в знаниях по этим важнейшим направлениям. Результаты обзора литературных данных положены в основу настоящего документа, который был подготовлен при участии членов консультативной группы и экспертного комитета. В состав этих групп (указан в разделе «Выражение благодарности») входили технические эксперты в области ТБ и ВИЧ-инфекции; разработчики политики; люди, живущие с ВИЧ, и защитники их интересов; руководители международных и национальных программ по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией; представители донорских организаций и сотрудники Департамента политики и сотрудничества ВОЗ в

области научных исследований и Специальной программы TDR. Содержание документа также определялось с учетом результатов дискуссий, проходивших на международном совещании по изучению проблемы ТБ/ВИЧ под названием «Содействие научным исследованиям в области ТБ/ВИЧ: инновации, финансирование и работа в составе сети», Кейптаун, Южная Африка, июль 2009 г.

Определение приоритетных научных вопросов

Степень первоочередности научных вопросов определялась на основании их возможного воздействия:

- на выбор направлений и ускорение темпов реализации всеобщего и эффективного сотрудничества по проблеме ТБ/ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов;
- на показатели предотвратимой заболеваемости и смертности от ТБ среди людей, живущих с ВИЧ.

В июне 2009 г. членам консультативной группы и экспертного комитета было предложено сформулировать три научных вопроса первостепенной важности по каждому из шести ключевых направлений, о которых говорилось выше. К октябрю 2009 г. была завершена работа по составлению перечня из 77 научных вопросов. Затем каждый из этих 77 вопросов был ранжирован на основании установленных критериев эффективности, осуществимости, подотчетности и справедливости, заимствованных из Инициативы в области научных исследований по проблемам здоровья и питания детей (2) (Приложение 2).

Итоговые балльные оценки приоритетности получены в ноябре 2009 г. путем определения среднего балла по каждому из 77 вопросов. Вопросы, получившие самые высокие оценки приоритетности, были включены в соответствующую главу этого документа; они перечислены в конце каждой главы. Эти вопросы обсуждались на заседании Глобальной рабочей группы по ТБ/ВИЧ Партнерства «Остановить ТБ» 3 ноября 2009 г.

Применявшийся метод определения приоритетов имеет некоторые ограничения. Например, ограничена роль непрофессионалов, каждый вопрос требует детального изложения, и не представляется возможным ранжировать актуальность отдельного вопроса применительно к другим вопросам. Тем не менее этому методу присущи такие достоинства, как соблюдение принципов справедливости, законности и объективности; он позволяет экспертам давать независимую балльную оценку по всем вопросам и документировать процесс расстановки приоритетов с использованием транспарентного и воспроизводимого метода, который можно в любой момент проанализировать, оспорить и пересмотреть.

ГЛАВА 1: ПРОФИЛАКТИКА ТБ

Люди, живущие с ВИЧ, относятся к группе повышенного риска развития активной формы ТБ. В документе ВОЗ «Промежуточная политика сотрудничества в области ТБ/ВИЧ» содержатся рекомендации по проведению совместных мероприятий для снижения бремени ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц (3). К таким мероприятиям относятся: более активное выявление случаев, профилактическое лечение изониазидом, инфекционный контроль и АРТ. В этой главе проанализированы научные вопросы, решение которых может способствовать совершенствованию профилактики ТБ у людей, живущих с ВИЧ (включая профилактическое лечение ТБ, инфекционный контроль ТБ, АРТ и вакцинацию против ТБ). В этой главе также обсуждаются методики выявления латентного ТБ.

1.1 Профилактическое лечение ТБ

Мета-анализ результатов РКИ показал, что, по сравнению с плацебо, лечение ТБ (то есть прием каких-либо противотуберкулезных препаратов) снижает риск развития активного ТБ на 32% у людей, живущих с ВИЧ (относительный риск [ОР] 0,68, 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,54-0,85), и на 62% (ОР 0,38, 95% ДИ: 0,25-0,57) у лиц с положительной туберкулиновой кожной пробой (4). Профилактическое лечение изониазидом снижает риск развития ТБ на 33% (ОР 0,67, 95% ДИ: 0,51-0,87) у лиц, живущих с ВИЧ (как с положительной, так и с отрицательной кожной пробой), и до 64% (ОР 0,36, 95% ДИ: 0,22-0,61) у лиц с положительной туберкулиновой кожной пробой (5).

Эффективность профилактического лечения изониазидом сопоставима с эффективностью короткого курса рифампицина и пиразинамида у лиц, инфицированных и не инфицированных ВИЧ (6). Аналогично, в РКИ, проведенных, среди ВИЧ-инфицированных больных с положительной реакцией на туберкулин в Южной Африке, не обнаружено какой-либо разницы в эффективности между прерывистыми 3-месячными схемами лечения рифампицином или рифапентином с изониазидом и курсом профилактического лечения изониазидом (7).

Профилактическое лечение с использованием нескольких препаратов с большей вероятностью могло быть прервано из-за побочных явлений, чем при профилактическом лечении изониазидом, вероятность прерывания которого, в свою очередь, была выше, чем при приеме плацебо (5). Результаты многоцентровых РКИ в Бразилии, Канаде и Саудовской Аравии показали, что ежедневный прием рифампицина в течение четырех месяцев по сравнению с ежедневным приемом изониазида в течение девяти месяцев ассоциировался с менее выраженными побочными эффектами у инфицированных и не инфицированных ВИЧ пациентов (разность рисков -2,3%;

95% ДИ: от -5% до -0,1%) (8). По данным исследования проведенного в Южной Африке, непрерывный прием изониазида в течение до четырех лет ассоциировался с более высокой частотой тяжелых побочных эффектов по сравнению с прерывистыми 3-месячными схемами лечения рифампицином или рифапентином в сочетании с изониазидом или ежедневным приемом изониазида в течение шести месяцев (7).

Продолжительность защитного эффекта профилактического лечения ТБ изучена недостаточно. По итогам исследования, проведенного в Уганде, люди, живущие с ВИЧ и имеющие положительнее результаты туберкулиновой кожной пробы, которые принимали изониазид в течение шести месяцев или комбинацию рифампицина и изониазида в течение трех месяцев, имели меньше шансов развития ТБ за четыре года последующего наблюдения по сравнению с лицами, получавшими плацебо (9). Другие исследования показали, что продолжительность защитного действия профилактического лечения изониазидом у лиц, живущих с ВИЧ, колеблется в пределах от 18 до 24 месяцев (10-11).

Систематические обзоры подтвердили, что частота реинфекции ТБ повышалась у людей, живущих с ВИЧ, и в местах с высоким уровнем заболеваемости ТБ (12-13). Среди южно-африканских горняков ВИЧ-инфекция ассоциировалась с 19-кратным ростом заболеваемости ТБ после реинфекции без увеличения частоты реактивации ТБ (14). Обнаружено, что в областях с высоким уровнем экспозиции и большой вероятностью передачи *M. tuberculosis* профилактическое лечение изониазидом снижало риск ТБ у лиц, живущих с ВИЧ, на 82% (ОР 0,18, 95% ДИ: 0,04-0,83), если оно проводилось сразу после излечения первого эпизода ТБ, и на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ: 0,26 - 0,78), если оно начиналось спустя какое-то время после излечения первого эпизода ТБ (15-16).

Проведению профилактического лечения изониазидом могут помешать много факторов, в том числе проблема с исключением активной формы ТБ до начала превентивной терапии и опасения относительно селекции устойчивых к изониазиду штаммов *M. tuberculosis*. Для анализа риска развития устойчивости к изониазиду у людей, инфицированных и не инфицированных ВИЧ, проходивших профилактический курс лечения изониазидом на протяжении 6-12 месяцев, проведен мета-анализ 12 РКИ и одного обсервационного исследования. В данном случае оказалось невозможным исключить повышенный риск развития устойчивости к изониазиду из-за незначительного общего числа новых случаев устойчивого ТБ (ОР 1,45, 95% ДИ: 0,85-2,47) (17). Однако в кластерном рандомизированном исследовании, проведенном среди живущих в лачугах горняков в Южной Африке, выявлен сопоставимый уровень распространенности устойчивости к изониазиду

по данным первого и повторного курса лечения ТБ у горняков, ранее проходивших профилактическое лечение изониазидом, и в группе контроля (18). Нет данных для того, чтобы оценить воздействие профилактического лечения изониазидом в рамках рутинной профилактической программы на формирование устойчивости к этому препарату. Ограниченные данные, полученные в Малави, Южной Африке и Замбии, свидетельствовали о том, что приверженность больных выполнению предписанного режима профилактического лечения изониазидом была низкой и варьировалась в диапазоне от 24 до 59% (19).

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оптимальный курс профилактического лечения ТБ, который эффективен, безопасен, хорошо переносится, приемлем и не вступает во взаимодействие с основными лекарственными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции.
- Оптимальное профилактическое лечение ТБ у таких особых групп населения, как беременные женщины и лица с сопутствующей болезнью печени (например, при коинфекции гепатита В или С).
- Оптимальные дозировки препарата на курс профилактического лечения ТБ (повторные курсы или пожизненная терапия) у лиц, получающих или не получающих АРТ.
- Продолжительность защитного эффекта профилактического лечения изониазидом и краткосрочных схем профилактического лечения несколькими препаратами.
- Значение профилактического лечения изониазидом и краткосрочных схем лечения несколькими препаратами для снижения риска рецидивирующего ТБ (вследствие реинфекции или реактивации) у людей, живущих с ВИЧ.
- Оптимальные алгоритмы скрининга на ТБ, позволяющие с уверенностью исключить активную форму заболевания ТБ у людей, живущих с ВИЧ, при различном бремени ТБ и ВИЧ-инфекции.
- Экспресс-анализы для исключения ТБ до начала профилактического лечения ТБ у людей, живущих с ВИЧ, при любом уровне иммуносупрессии.
- Влияние профилактического лечения ТБ на развитие лекарственной устойчивости, в том числе в рамках рутинной программной деятельности.
- Операционные модели для расширения масштабов профилактического лечения изониазидом в учреждениях, предоставляющих помощь при ВИЧ-инфекции, применительно к больным, получающим и не получающим АРТ.

- Безопасность, переносимость, эффективность и воздействие пробного лечения ТБ (в качестве профилактической терапии) на уровень заболеваемости и смертности от ТБ среди людей, живущих с ВИЧ.

1.2 Инфекционный контроль ТБ

Передача *M. tuberculosis* людям, живущим с ВИЧ, может происходить там, где они контактируют с заразными туберкулезными больными – в быту, сообществе, людных местах и лечебных учреждениях. Частота возникновения латентной туберкулезной инфекции и новых случаев заболевания ТБ выше среди медработников лечебно-профилактических учреждений, чем уровень заболеваемости среди населения в целом. Частота новых случаев латентной туберкулезной инфекции и заболевания ТБ также выше в местах скопления людей и в домохозяйствах, чем уровень заболеваемости среди населения в целом.

Передача *M. tuberculosis* может происходить в учреждениях амбулаторного типа, обслуживающих ВИЧ-инфицированных пациентов, кабинетах неотложной помощи, стационарах и в лабораториях (20). Изучение механизма передачи ТБ по данным фингерпринтинга штаммов *M. tuberculosis*, передача которых происходила от госпитализированных ВИЧ-инфицированных больных ТБ морским свинкам, дышавшим тем же воздухом, что и находившиеся в отделении пациенты, показало, что на больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), получавших субоптимальное лекарственное лечение, приходилось 90% случаев передачи ТБ (21).

Вот почему для предупреждения передачи *M. tuberculosis* среди людей, живущих с ВИЧ, крайне необходимы надежные методы инфекционного контроля. *Политика ВОЗ в области инфекционного контроля ТБ* включает административные мероприятия на национальном и субнациональном уровнях, а также меры на уровне лечебно-профилактических учреждений, в том числе (22):

- административный контроль – сортировка больных, отдельное содержание заразных пациентов, соблюдение «этикета кашля» и сокращение сроков пребывания в стационаре;
- контроль окружающей среды – системы естественной или искусственной вентиляции и бактерицидное ультрафиолетовое облучение верхней зоны помещения;
- меры индивидуальной защиты – респираторы и лечебно-профилактические наборы для ВИЧ-инфицированных медработников.

Реализация комплексных мер контроля распространения инфекции снижает вероятность передачи *M. tuberculosis* в лечебных учреждениях (23-25). Следовательно, все учреждения, как государственного, так и частного сектора, на базе которых проводится лечение пациентов с заразными формами ТБ или с подозрением на заразный ТБ, обязаны безотлагательно принимать меры административного контроля за распространением инфекции. Также должны осуществляться и другие мероприятия, которые полностью соответствуют специфике программной деятельности, состоянию окружающей среды и социально-экономическим условиям конкретного лечебного учреждения (22).

Мало исследований было посвящено изучению эффективности индивидуальных мер контроля за распространением инфекции для уменьшения вероятности передачи *M. tuberculosis*. Меры инфекционного контроля обычно осуществляются в комплексе, и не подкрепляются мониторингом соответствующих параметров. Исследование в Перу подтвердило, что открытые окна и двери, особенно в клиниках с высокими потолками и большими окнами, могут обеспечить интенсивный воздухообмен и заметно снизить риск передачи туберкулезной инфекции по сравнению с механическими системами вентиляции (26). Установлено, что использование ламп ультрафиолетового излучения в отделении больницы для лечения ТБ/ВИЧ при адекватной интенсивности смешивания воздуха внутри помещения значительно снижает вероятность передачи возбудителя ТБ - примерно на 70% (27). Однако данные моделирования говорят о том, что эффект синергии, возникающий за счет сочетания таких мер, как ношение лицевой маски, сокращение времени пребывания в стационаре, улучшение вентиляции, внедрение быстрых методов определения лекарственной чувствительности, проведение АРТ и раздельное содержание больных, может предотвратить развитие лекарственно-устойчивого ТБ в 48% случаев (в диапазоне от 34 до 50%) (28). Необходимо провести дополнительные исследования для поиска наиболее эффективных мер инфекционного контроля в целях профилактики передачи *M. tuberculosis* на уровне лечебного учреждения. Также нужны исследования для мониторинга осуществления и результативности мер контроля за распространением инфекции.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Прогностические факторы контагиозности ВИЧ-инфицированных больных ТБ, особенно с лекарственно-устойчивой формой ТБ.
- Методы обнаружения концентрации жизнеспособных капельных ядер, содержащих *M. tuberculosis*, для облегчения мониторинга и оценки мер контроля за распространением ТБ.

- Эффективность, в том числе экономическая эффективность, индивидуальных мер инфекционного контроля для снижения вероятности передачи ТБ в лечебных учреждениях и местах скопления людей.
- Оптимальное сочетание мер контроля за распространением инфекции для снижения вероятности передачи ТБ в лечебных учреждениях и местах скопления людей.
- Операционные модели для осуществления и мониторинга мер инфекционного контроля в лечебных учреждениях и местах скопления людей.

1.3 Антиретровирусная терапия

В странах с высокими и низкими бремени ТБ использование АРТ ассоциируется со значительным снижением показателей заболеваемости ТБ в когортах, получающих лечение, и колеблется в пределах от 54 до 92% (29) как на индивидуальном (30), так и на популяционном уровне (31-32). Проспективное исследование, проведенное в Южной Африке, показало, что заболеваемость ТБ сокращалась втрое на втором и третьем году АРТ по сравнению с первым годом лечения (13,4/100 и 4,5/100 человеко-лет, соответственно, при уровне p (P) < 0,01) (33). Несмотря на такое заметное снижение заболеваемости ТБ на фоне высокоактивной АРТ, долгосрочный риск заболевания ТБ остается повышенным среди пациентов, получающих АРТ, по сравнению с общей популяцией (34). Также было установлено, что долгосрочный риск развития активной формы ТБ строго коррелирует с длительностью сохранения у пациентов количества Т-лимфоцитов CD4 ниже 500 клеток/мм³ (35). Математические модели показывают, что для значимого уменьшения числа случаев ТБ и показателей смертности от ТБ необходимо начинать АРТ на раннем этапе ВИЧ-инфекции, обеспечивать высокие уровни охвата и строго соблюдать предписанный режим лечения (36-37). В Бразилии частота рецидивирующего ТБ вследствие либо реинфекции, либо реактивации уменьшилась вдвое в процессе АРТ (38). В Южной Африке у пациентов, получавших АРТ, при наличии или отсутствии ТБ в анамнезе снижение риска заболевания ТБ оказалось одинаковым (33, 35).

Итоги двух обсервационных исследований свидетельствовали о более выраженном снижении риска заболевания ТБ среди пациентов с положительной туберкулиновой кожной пробой, которые получали как АРТ, так и профилактическое лечение изониазидом. Уменьшение риска заболевания ТБ составило 76% (скорректированный коэффициент риска [скР] 0,24, 95% ДИ: 0,11-0,53) по сравнению с нелечеными пациентами в Бразилии и 89% (скР 0,11, 95% ДИ: 0,02-0,78) в Южной Африке (39-40). Однако дополнительное преимущество

от сочетания того и другого лечения по сравнению с использованием только АРТ было незначительным.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Влияние раннего начала АРТ на частоту новых случаев ТБ и риск развития активной формы ТБ в местах с высоким уровнем распространенности ТБ.
- Эффективность и безопасность только АРТ или АРТ в комбинации с профилактическим лечением ТБ для снижения риска рецидивирования ТБ у людей, живущих с ВИЧ.

1.4 Вакцины против ТБ

Вакцина на основе бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ) вводится при рождении и в первые 10 лет жизни формирует достаточно напряженный иммунитет против диссеминированной формы ТБ, в частности туберкулезного менингита. Однако защитный эффект БЦЖ против ТБ легких у взрослых неодинаков во всем мире. Такое различие в эффективности может быть обусловлено разной степенью подверженности воздействию микобактерий окружающей среды. Стратегии повышения эффективности вакцинации против ТБ и профилактики активной формы ТБ легких предусматривают использование рекомбинантной вакцины БЦЖ и достижение бустерного эффекта за счет рекомбинантных белков или нереплицируемых вирусных векторных вакцин. На основании математического моделирования можно предположить, что к 2050 г. возможно снижение заболеваемости ТБ на 39–52%, если в 2015 г. обеспечить внедрение новой стратегии вакцинации по протоколу «прайм-буст»² (41).

В настоящее время проводится 2 фаза клинических испытаний вакцин-кандидатов против ТБ, и такие испытания должны в ближайшее время начаться среди нескольких групп населения в Африке. Ряд вакцин-кандидатов против ТБ доказали свою безопасность и иммуногенность у людей, живущих с ВИЧ (42). Однако данные об их эффективности ограничены. Проведенный субанализ показал, что инактивированный штамм *M. vaccae*, используемый в виде серии инъекций для достижения бустерного эффекта от вакцинации БЦЖ, снижал число культурально подтвержденных случаев ТБ среди людей, живущих с ВИЧ в Танзании (при числе CD4 200–500 клеток/мм³). Полученные данные говорят об умеренной эффективности вакцины (37%) при использовании этой стратегии (43).

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Наиболее удачная вакцина против ТБ у инфицированных и не инфицированных ВИЧ пациентов, включая взрослых и детей.
- Безопасность и эффективность новых вакцин-кандидатов против ТБ у взрослых и детей, живущих с ВИЧ (включая лиц с выраженной иммуносупрессией).

1.5 Тесты, основанные на продукции гамма-интерферона

Тесты, основанные на продукции гамма-интерферона (IGRA) позволяют измерить количество гамма-интерферона, высвобождаемого из сенсibilизированных Т-клеток человека под воздействием антигенов *M. tuberculosis*, в основном секретируемого на ранней стадии антигена-мишени (ESAT)-6 и белка культурального фильтрата (CFP)-10. Эти антигены обладают более высокой специфичностью, чем антигены в составе очищенного белкового деривата, так как они не вступают в перекрестную реакцию с БЦЖ или с комплексом *M. avium* (44). Таким образом, ожидалось, что чувствительность и специфичность тестов IGRA для выявления латентного ТБ будет выше по сравнению с традиционно используемой туберкулиновой кожной пробой. Преимущества IGRA - постановка одной реакции с использованием образца крови и получение готовых результатов через 24 часа, а также отсутствие необходимости второго визита пациента в медицинское учреждение для оценки результатов теста (45).

В настоящее время имеются два коммерчески доступных диагностикума, основанных на принципе IGRA:

- Квантифероновый тест (QuantiFERON-TB Gold test) (компания Cellestis, Карнеги, Австралия) определяет количество гамма-интерферона непосредственно в растворе.
- Тест T-SPOT.TB (компания Oxford Immunotec, Оксфорд, Соединенное Королевство [СК]) определяет количество гамма-интерферона и клеток, продуцирующих этот цитокин, в реакции энзим-опосредованного иммуноспота (ELISPOT).

В недавно проведенном мета-анализе этих диагностикумов зарегистрирована суммарная специфичность теста QuantiFERON-TB в пределах 96% (95% ДИ: 94%-98%) и теста T-SPOT.TB в пределах 93% (95% ДИ: 86%-100%). Эти тесты проводились среди привитых БЦЖ контингентов населения, у которых специфичность туберкулиновой кожной пробы была низкой и крайне изменчивой (46). Большинство исследований по оценке

специфичности IGRA проводилось в местах с низким уровнем заболеваемости ТБ. Суммарная чувствительность тестов QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB составляла 76% (95% ДИ: 72%-80%) и 90% (95% ДИ: 86%-93%) соответственно, причем практически все исследования по оценке чувствительности IGRA проводились среди взрослых, не инфицированных ВИЧ (46).

Результативность тестов IGRA для диагностики латентного ТБ у ВИЧ-инфицированных взрослых или детей еще предстоит уточнить в процессе проведения более масштабных исследований. Результаты исследований, проведенных в Сенегале с использованием ELISPOT у людей, живущих с ВИЧ, показали, что чувствительность теста снижается по мере уменьшения числа CD4 (47). Исследование, проведенное среди замбийских больных ТБ с положительным мазком мокроты, позволило установить статистически значимое снижение чувствительности теста QuantiFERON-TB среди ВИЧ-инфицированных лиц (63%) по сравнению с не инфицированными ВИЧ индивидами (84%) (48). По аналогии с этим низкий уровень CD4 ассоциировался с промежуточными или ложноотрицательными результатами. Плохое совпадение результатов IGRA и туберкулиновых кожных проб также наблюдалось у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей в Южной Африке (49).

Для тестов IGRA характерны некоторые ограничения. В основе этих тестов лежит определение напряженности иммунитета и поэтому они непригодны для разграничения латентной инфекции и активной формы ТБ или заболевания ТБ в прошлом (50). Они не позволяют выявлять лиц со скрытой формой ТБ, которые относятся к группе максимального риска прогрессирования ТБ в активную форму, хотя профилактическое лечение ТБ пошло бы таким больным на пользу (46). Для постановки IGRA требуются сложное оборудование и технологии. Для обработки образцов крови в течение 16 часов после их получения нужны соответствующие системы доставки или использование портативных термостатов. Во многих местах с ограниченными ресурсами эти средства могут быть доступны только в больницах районного или более высокого уровня. И наконец, для проведения IGRA нужен специально подготовленный, хорошо обученный лабораторный персонал (45).

Возможно, самое главное достоинство тестов IGRA заключается в выявлении латентного ТБ независимо от предшествующей вакцинации БЦЖ.

Обнаруженные пробелы в знаниях (51):

- Точность и достоверность тестов IGRA при диагностике латентной инфекции *M. tuberculosis* и активной формы ТБ у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей.

- Роль тестов IGRA в повышении эффективности профилактического лечения ТБ у людей, живущих с ВИЧ.
- Определение точек отсечения по числу CD4 при использовании тестов IGRA у людей, живущих с ВИЧ.
- Прогностический потенциал тестов IGRA по сравнению с туберкулиновой кожной пробой для точного выявления людей, живущих с ВИЧ, из группы повышенного риска прогрессирования латентного ТБ в активную форму.
- Роль тестов IGRA в мониторинге ответа на лечение скрытой и активной формы ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц.
- Осуществимость, пригодность, приемлемость и экономическая эффективность повсеместного внедрения тестов IGRA.
- Наиболее подходящий метод для диагностики латентного ТБ у людей, живущих с ВИЧ, на периферическом уровне системы здравоохранения.

1.6 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к профилактике ТБ

НАУЧНЫЙ ВОПРОС	БАЛЛЫ
Что представляет собой оптимальный алгоритм скрининга для использования в различных условиях при разном бремени ТБ и ВИЧ-инфекции, позволяющий без риска приступить к профилактическому лечению ТБ?	9,6
Какие меры вмешательства по контролю распространения инфекции являются наиболее подходящими для эффективного снижения вероятности передачи <i>M. tuberculosis</i> (как чувствительных, так и устойчивых к лекарственным препаратам штаммов) в лечебных учреждениях, быту и сообществе?	9,0
Какова оптимальная продолжительность, безопасность, результативность и экономическая эффективность профилактического лечения изониазидом или его сочетания с АРТ по сравнению с использованием только АРТ для снижения риска развития активной формы ТБ у людей, живущих с ВИЧ, особенно в рамках программной деятельности?	8,9
Как рано следует начинать АРТ (при каком количестве CD4) у ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ТБ для максимального снижения риска развития ТБ?	8,8
Что представляют собой операционные модели для расширения масштабов профилактического лечения изониазидом в учреждениях, предоставляющих помощь ВИЧ-инфицированным пациентам (включая периодичность наблюдения за симптомами, методы мониторинга и меры по поддержанию высокого уровня приверженности среди медработников)?	8,6
Что представляет собой оптимальная схема профилактического лечения ТБ с точки зрения результативности, безопасности, переносимости и длительности защитного эффекта, которую следует назначать ВИЧ-инфицированным взрослым и детям, а также другим особым группам населения, таким как беременные женщины и лица с сопутствующим заболеванием печени?	8,4
Какой график проведения профилактического лечения ТБ у ВИЧ-инфицированных больных (повторные курсы или пожизненная превентивная терапия) является оптимальным?	8,4
Какова безопасность, переносимость и эффективность воздействия пробного лечения ТБ (например, в течение двух месяцев), назначенного до или вскоре после начала АРТ, на смертность от ТБ среди людей с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции?	8,3
Что представляют собой наиболее удачные операционные модели (то есть практичные, осуществимые, легко воспроизводимые и эффективные) для внедрения и мониторинга мер контроля за распространением инфекции в лечебных учреждениях?	8,2
Что представляет собой самая лучшая вакцина против ТБ (либо бустерная вакцина БЦЖ, либо новая заменяющая ее вакцина) с точки зрения выработки иммунного ответа, безопасности и эффективности у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых при любом уровне иммуносупрессии?	8,1
Какова продолжительность эффекта от разных комбинаций профилактической терапии ТБ (профилактическое лечение изониазидом и короткие схемы лечения несколькими препаратами)?	8,1
Как влияет профилактическое лечение изониазидом на возникновение лекарственной устойчивости (особенно при приеме изониазида и рифампицина)?	7,9
Что представляет собой наиболее удачный метод диагностики латентного ТБ у людей, живущих с ВИЧ (взрослых и детей), на уровне периферийных учреждений?	7,5
Что представляют собой наиболее удачные операционные модели для оценки воздействия мер инфекционного контроля на снижение распространения инфекции <i>M. tuberculosis</i> среди ВИЧ-инфицированных взрослых и детей?	7,5
Что представляют собой наиболее удачные модели эпиднадзора для количественной оценки внутрибольничной передачи <i>M. tuberculosis</i> , позволяющие проводить мониторинг мер контроля за распространением инфекции?	7,1
Какую роль играют тесты IGRA для диагностики латентного ТБ с тем, чтобы приступить к профилактическому лечению ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов (детей и взрослых) при любом уровне иммуносупрессии?	6,5
Какие методы забора проб воздуха для обнаружения жизнеспособных <i>M. tuberculosis</i> (капельных ядер) являются наиболее подходящими для облегчения мониторинга и оценки мер инфекционного контроля?	6,3
Как совершенствовать тесты IGRA для использования у взрослых и детей, чтобы с их помощью можно было эффективно дифференцировать инфицирование и активную форму заболевания?	6,2
Какие прогностические факторы контагиозности больных ТБ, включая получающих лечение больных с МЛУ-ТБ и ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), являются наиболее информативными?	6,2
Снижается ли вероятность передачи ТБ при рутинном массовом использовании медработниками респираторов типа N95 (в комплексе с программой проверки правильности подгонки дыхательной аппаратуры) по сравнению с обычной практикой?	5,9

ГЛАВА 2: БОЛЕЕ АКТИВНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ ТБ

Все люди, живущие с ВИЧ, должны проходить обследование на латентную инфекцию *M. tuberculosis* и заболевание ТБ в тот период, когда им впервые ставят диагноз ВИЧ-инфекции, а также на этапе последующего наблюдения. Это позволит начать профилактическое или стандартное лечение ТБ и сделать более безопасным начало АРТ (3). Эта глава посвящена анализу научных вопросов и новых технологий, которые могут усовершенствовать выявление случаев ТБ и лечение заболевших среди людей, живущих с ВИЧ.

2.1 Клинический скрининг и диагностические алгоритмы

Один лишь хронический кашель, продолжающийся две или три недели подряд, не может служить достаточно убедительным прогностическим фактором, указывающим на заболевание ТБ у людей, живущих с ВИЧ. Для постановки диагноза ТБ необходимо наличие целого комплекса симптомов (52-58); однако сочетание симптомов, в наибольшей степени соответствующих диагнозу ТБ, остается неизвестным.

Для оценки методов скрининга применительно к различным ситуациям был проведен ряд одномоментных поперечных исследований. Скрининг, как правило, заключался в оценке многочисленных симптомов с рентгенологическим исследованием органов грудной клетки или без него. Результаты этих исследований, касающиеся чувствительности и специфичности, оказались крайне изменчивыми и, возможно, зависели от количества CD4 (56, 58). В этих исследованиях активная форма ТБ определялась по-разному. Определения случаев варьировались в диапазоне от положительных результатов посева на *M. tuberculosis* или положительных результатов бактериоскопии мазка мокроты до ответной реакции на лечение ТБ. К прочим ограничениям этих исследований следует отнести включение предварительно обследованных пациентов с подозрением на ТБ и недостаточную сопоставимость исследований, проводившихся на базе специализированных учреждений или больниц и отдельных экспериментальных центров.

Роль рентгенологического исследования органов грудной клетки при диагностике ТБ у людей, живущих с ВИЧ, остается неясной. Обследование в Южной Африке показало, что рентгенологическое исследование повышает чувствительность скрининга до 91% (52). В Эфиопии чувствительность и специфичность скрининга с использованием рентгенологического исследования органов грудной клетки составляли 60 и 83% соответственно. По оценкам исследователей, возможно выявление дополнительно 10% от всех случаев

ТБ, если проводить рентгенологическое исследование у всех людей, живущих с ВИЧ, которые обследуются на ТБ (56). В Камбодже рентгенологическая картина органов грудной клетки с отклонением от нормы была значимым прогностическим признаком ТБ легких с отрицательным мазком мокроты (скорректированное отношение шансов [сОШ]: 4,9, 95% ДИ: 2,7-8,6). Однако вариабельность данных при считывании разными исследователями была значительной; наличие отклонений от нормы отмечалось в 51% случаев при изучении рентгенограмм на месте по сравнению с 19% случаев при их просмотре приглашенными специалистами (59). В противоположность этому, исследования в Ботсване показали, что только у 0,2% людей, живущих с ВИЧ и обследованных на ТБ, были обнаружены рентгенологические признаки, указывающие на отклонение от нормы в органах грудной клетки (60). В Южной Африке рентгенография органов грудной клетки оказалась недостаточно чувствительной для уточнения клинического диагноза ТБ (53). Рентгенологическое исследование органов грудной клетки не выявило каких-либо отклонений от нормы у 29% ВИЧ-инфицированных пациентов с положительным результатом культурального исследования на ТБ, и еще большая доля нормальных результатов рентгенографии наблюдалась у лиц с выраженной иммуносупрессией (61-64).

Кроме того, данные целого ряда исследований свидетельствовали о наличии культурально подтвержденного ТБ у бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов (65), а также о высокой частоте недиагностированного ТБ среди населения (57, 66). Значимость положительных результатов культуральных исследований у бессимптомных больных остается неясной; такие результаты могут говорить о клиническом прогрессировании болезни или о транзиторном выделении *M. tuberculosis* у пациентов, у которых впоследствии наблюдалось самоизлечение, или их заболевание перешло в латентную туберкулезную инфекцию. Как вариант, такие результаты культуральных исследований могли быть получены вследствие ошибок, допущенных лабораторией, или связанных с ведением учета.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оптимальный алгоритм для диагностики ТБ, обладающий высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью, который может применяться в самых разных условиях, а также у пациентов с разной тяжестью ТБ и ВИЧ-инфекции.
- Когда, где и кто должен определять порядок использования алгоритма для диагностики ТБ и как часто.

- Значение внедрения доказательного алгоритма диагностики ТБ для снижения заболеваемости и смертности от ТБ у людей, живущих с ВИЧ.
- Роль рентгенологического исследования органов грудной клетки в постановке диагноза ТБ у людей, живущих с ВИЧ.
- Клинические прогностические факторы ТБ и оптимальные методы скрининга на ТБ у бессимптомных пациентов.

2.2 Методы диагностики ТБ

Микроскопия мазка мокроты по-прежнему является краеугольным камнем диагностики ТБ в условиях ограниченных ресурсов. Однако чувствительность этого исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов и детей может составлять всего 20% (67). Получение культуры микобактерий как инструмент диагностики ТБ имеет ряд достоинств: метод более чувствителен, чем микроскопия мазка мокроты, позволяет поставить диагноз при отрицательном результате исследования мазка и исследовать лекарственную чувствительность. К недостаткам получения культуры микобактерий следует отнести необходимость транспортировки образца материала, наличия сложного оснащения для обеспечения биобезопасности и профессионально подготовленного лабораторно-технического персонала.

ТБ легких с отрицательным мазком мокроты широко распространен среди людей, инфицированных ВИЧ, и ассоциируется с неудовлетворительными исходами лечения и повышенными уровнями ранней смертности по сравнению с ТБ с положительным мазком мокроты. ТБ с отрицательным мазком мокроты также ассоциируется с поздней постановкой диагноза (68). Больные ТБ легких с отрицательным мазком мокроты могут способствовать дальнейшему распространению ТБ (69).

В настоящее время разрабатывается несколько новых методов диагностики для более эффективного выявления случаев ТБ и исследования на лекарственную чувствительность; некоторые из таких методов уже проходят оценку в лабораторных или в полевых условиях.

2.2.1 Микроскопия

Систематические обзоры показали, что седиментация с использованием гипохлорита натрия (отбеливателя) повышает результативность и чувствительность обычной микроскопии мазка мокроты (67). Исследования, проведенные в местах с высоким уровнем распространенности ВИЧ, показали, что при внесении в

порцию мокроты бытового отбеливателя и последующей седиментации в течение ночи повышение числа выявленных случаев ТБ составляет до 17% (70-72).

Микроскопия мазка мокроты по принципу «front-loading» определяется как сбор и исследование первых двух образцов мокроты в один и тот же день. Установлено, что при обследовании пациентов с хроническим кашлем этот метод обладает результативностью, аналогичной стандартному методу получения одного образца материала при обращении и еще одного образца ранним утром следующего дня (73).

Обнаружено, что чувствительность люминесцентной микроскопии мазка мокроты выше чувствительности обычной микроскопии в среднем на 10% (74). Однако два исследования, в которых люминесцентная микроскопия сравнивалась с микроскопией окрашенного по Цилю-Нильсену мазка из образцов мокроты, полученных от людей, живущих с ВИЧ, показали различие в чувствительности в пределах 37% при дополнительном повышении результативности на 26% (75-76). В настоящее время проводится оценка использования светодиодов (СИД) (как для световой, так и для люминесцентной микроскопии), которые позволяют снизить потребление энергии и более благоприятны для персонала лаборатории.

2.2.2 Культуральные методы

Из-за медленной репликации *M. tuberculosis* культуры микобактерий на твердых питательных средах должны выдерживаться в термостате в течение 2–8 недель, чтобы колонии стали заметными. С другой стороны, жидкие питательные среды, предназначенные для нерадиометрического определения роста *M. tuberculosis*, позволяют получить результаты через 7–16 дней (68, 77). Однако при дефиците необходимых ресурсов использование систем с жидкими питательными средами по-прежнему ограничено. Невозможность применения культуральных экспресс-методов препятствует быстрой поставке диагноза и ведению случаев чувствительного и устойчивого к лекарственным препаратам ТБ.

Оказалось, что метод микроскопического наблюдения за лекарственной чувствительностью (MODS), являясь малозатратным ручным методом с использованием жидкой питательной среды, отличается высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет получить культуру *M. tuberculosis* значительно быстрее, чем в автоматизированных системах на жидких средах или в традиционных системах культивирования на твердых питательных средах (78). Этот метод прошел тестирование в порядке научного эксперимента в таких

странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ, как Бразилия, Гондурас и Эфиопия (79-80). Однако метод MODS все еще должен пройти валидацию в рамках программной деятельности, особенно для использования у людей, живущих с ВИЧ. Кроме того, при осуществлении программ может возникнуть необходимость в рассмотрении вопросов контроля качества и различий в результатах, полученных разными исследователями.

Также были разработаны другие культуральные методы с использованием твердых питательных сред, например, колориметрический метод определения тимидинкиназы, тест на нитратредуктазу и посев на тонкий слой агар. Эти методы могут использоваться для обнаружения роста микобактерий до появления видимых колоний или для визуального определения устойчивости к изониазиду и рифампицину (81). Необходимо провести исследования пригодности их использования как в рамках программной деятельности, так и среди контингентов населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции.

Постановка экспресс-реакций с использованием индикаторной полоски для определения видовой принадлежности возбудителя позволяет обнаруживать ТБ-специфический антиген (MPB64) в культурах, полученных на жидких или твердых питательных средах для подтверждения наличия *M. tuberculosis*, и дифференцировать рост данного штамма от роста других видов микобактерий. Результаты теста получают через 15 минут, причем он отличается высокой чувствительностью (98,6%) и специфичностью (97,9%) (45).

2.2.3 Техника выявления амплификации гена

Методы амплификации нуклеиновых кислот позволяют выявлять нуклеиновые кислоты микобактерий за 3–6 часов, в основном с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты мета-анализа показали выраженные различия в оценке надежности некоммерческих и серийно выпускаемых тест-систем для выявления *M. tuberculosis* в образцах мокроты (82-83). Исследования с применением изотермической амплификации ДНК по LAMP-технологии все еще весьма ограничены.

Специальное устройство «Xpert MTB device» (компания Cepheid, штат Калифорния, Соединенные Штаты Америки [США]) является перспективной, полностью автоматизированной системой, в основе которой лежит принцип молекулярного выявления *M. tuberculosis*. Продемонстрирована возможность с помощью этой системы выявлять возбудителя ТБ в большинстве образцов с отрицательным результатом микроскопии мазка и проводить скрининг на устойчивость к

рифампицину за 90 минут (84). По данным трех тестов на выявление культурально подтвержденного ТБ с отрицательным мазком мокроты, чувствительность метода составила 90,2% (95% ДИ: 84,9%-93,8%) и 97,6% (95% ДИ: 94,4%-99,0%) при определении устойчивых к рифампицину штаммов, если сравнивать с результатами фенотипического метода определения чувствительности. Имеются предварительные данные, указывающие на то, что возможна адаптация этой тест-системы для определения вирусной нагрузки ВИЧ.

Метод «FASTPlaque TB» (компания Biotec Laboratories, Ипсвич, СК) основан на технологии амплификации бактериофагов. Эта система была тщательно апробирована, в том числе в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции, но полученные результаты оказались противоречивыми (68).

ВОЗ одобрила практическое использование двух коммерческих тест-систем, в основе которых лежит принцип обратной гибридизации с типоспецифическими зондами с использованием ПЦР дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и последующей гибридизации ДНК для выявления штаммов *M. tuberculosis* и часто встречающихся мутаций *M. tuberculosis*, связанных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду (система «Genotype MDRTBplus», компания Hain Lifescience, Германия, и система «INNO-LiPA Rif.TB», компания Innogenetics NV, Бельгия) (85). Обе технологии обладают необходимым потенциалом для сокращения периода постановки диагноза и определения лекарственной чувствительности до двух дней, если для анализа используются образцы положительной по мазку мокроты непосредственно от пациента. Молекулярные методы обратной гибридизации с типоспецифическими зондами требуют наличия хорошо оснащенной лабораторной сети для постановки ПЦР. Предъявляемые к лабораториям требования предусматривают наличие отдельных помещений для подготовки и анализа образцов, соответствующих материалов и методов для удаления отходов, профессионально подготовленного персонала и системы внешней оценки качества. В настоящее время в дополнение к этому проводится оценка методов определения специфических последовательностей ДНК *M. tuberculosis*, связанных с устойчивостью к фторхинолонам и инъекцируемым препаратам; это позволит использовать методы обратной гибридизации с типоспецифическими зондами для выявления ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) (86).

2.2.4 Другие диагностикумы и портативные анализаторы

Систематический обзор результатов оценки надежности серийно выпускаемых диагностических тест-систем на антитела показал, что они имеют ограниченную чувствительность и непостоянную специфичность (87). Специфичность была выше при обследовании здоровых добровольцев, чем при обследовании лиц с подозрением на ТБ, и данных было слишком мало, чтобы установить точность этих тест-систем применительно к пациентам с отрицательным мазком мокроты и ВИЧ-инфицированным взрослым и детям.

Продолжаются исследования по разработке биомаркеров, которые могут указывать на активную формы ТБ и отслеживать ответную реакцию на лечение (излечение и рецидив). Однако доступные тест-системы требуют дальнейшего совершенствования, оценки и валидации, особенно применительно к людям, живущим с ВИЧ. Биомаркеры-кандидаты, на основе которых могут быть разработаны новые диагностикумы, включают обнаружение роста микобактерий в мокроте; определение специфических антигенов *M. tuberculosis* (например, AG85); выявление ДНК *M. tuberculosis* в образцах мокроты или мочи; определение иммуно-или лекарственно-опосредованного уничтожения *M. tuberculosis* в культуре эритроцитов человека или в человеческой крови; и мультиплексные иммуноанализы высокого разрешения, характеризующие формирование ответа организма хозяина на инфекцию *M. tuberculosis* (88).

Портативные диагностические системы, которые могли бы найти применение в учреждениях периферийного уровня, находятся на раннем этапе разработки. К конкретным образцам тест-систем такого рода можно отнести определение антигена возбудителя в моче с использованием индикаторной полоски и кожный тест с введением антигенов возбудителя ТБ через трансдермальный пластырь (45, 64). Также продолжают исследования по разработке диагностического анализатора выдыхаемого воздуха для обнаружения летучих органических молекул.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Разработка быстрого, простого и надежного экспресс-метода диагностики ТБ в месте предоставления услуг для пациентов всех категорий, включая детей и людей, живущих с ВИЧ, и для всех типов заболевания ТБ.

- Влияние использования пересмотренного алгоритма ВОЗ для ТБ с отрицательным мазком мокроты и внелегочного ТБ на показатели смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на ТБ.
- Надежность комплексного использования методик исследования мазка мокроты (внесение отбеливателя и седиментация, концентрация, люминесцентная микроскопия и т.д.) в рамках программной деятельности.
- Крупномасштабная оценка наиболее перспективных диагностических методов, доступных в настоящее время для экспресс-диагностики ТБ, включая определение лекарственной устойчивости и постановку диагноза у пациентов с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты в рамках программной деятельности.
- Исследование биомаркеров для разграничения инфицирования и заболевания и для мониторинга ответа на лечение.
- Разработка многофункциональных диагностических схем, позволяющих синхронно или последовательно в сжатые сроки тестировать на ТБ и ВИЧ (инфицирование и заболевание).

2.3 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к более активному выявлению случаев ТБ

НАУЧНЫЙ ВОПРОС	БАЛЛЫ
Что представляет собой простой экспресс-анализ на «ТБ с использованием индикаторной полоски» в месте предоставления услуг для диагностики всех типов ТБ (ТБ легких с положительным и отрицательным результатом бактериоскопии мазка мокроты, внелегочный ТБ, лекарственно-чувствительный и лекарственно-устойчивый ТБ) у пациентов всех категорий, в том числе у детей и людей, живущих с ВИЧ?	9,7
Что представляет собой оптимальный алгоритм скрининга и диагностики ТБ для использования в любых условиях с разным бременем ВИЧ-инфекции и ТБ, позволяющий проводить скрининг на все формы ТБ и интегрировать его в систему предоставления рутинной помощи?	9,1
Какое значение для программной деятельности имеют наиболее перспективные диагностические методы, применяемые в настоящее время для экспресс-диагностики ТБ, включая определение лекарственной устойчивости и постановку диагноза у пациентов с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты, выявленных при массовых оценочных обследованиях?	9,1
Что представляют собой наиболее удачные операционные модели более активного выявления случаев ТБ среди ВИЧ-инфицированных пациентов, в ВИЧ-сервисных учреждениях и на уровне общины в условиях высокой и низкой распространенности ВИЧ-инфекции?	8,7
Каковы оптимальные сроки и периодичность систематического скрининга на ТБ у людей, живущих с ВИЧ?	8,7
Что представляет собой наиболее удачная модель устранения задержки в постановке диагноза и сокращения сроков начала лечения ТБ с использованием существующих механизмов (в том числе эффективность воздействия пересмотренного алгоритма ВОЗ для больных ТБ с отрицательным мазком мокроты на показатели смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на ТБ)?	8,6
К чему сводится роль отслеживания контактов при более активном выявлении случаев ТБ (и ВИЧ-инфекции) на популяционном уровне?	7,8
Что представляют собой наиболее удачные многофункциональные диагностические схемы, позволяющие синхронно или в сжатые сроки последовательно тестировать на ТБ и ВИЧ-инфекцию?	7,7
Как наилучшим образом выявить субклиническую и внелегочную форму болезни у лиц с коинфекцией ВИЧ и не инфицированных ВИЧ?	7,4
Что представляют собой наиболее подходящие биомаркеры ТБ для разграничения инфицирования и заболевания и для мониторинга ответа на лечение?	7,1
Что представляет собой стандартное определение случая, каковы истинная распространенность, естественное течение болезни и значимость субклинической формы ТБ, в частности у людей, живущих с ВИЧ?	6,5

ГЛАВА 3: ЛЕЧЕНИЕ ТБ У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

ВИЧ-инфицированные пациенты с ТБ должны как можно раньше начинать АРТ. В этой главе рассматриваются научные вопросы, касающиеся предоставления АРТ ВИЧ-инфицированным больным с ТБ. Эти научные вопросы включают определение оптимальных комбинированных схем лечения антиретровирусными (АРВ) и противотуберкулезными препаратами и оптимальных сроков для начала терапии. Здесь также проанализированы и другие связанные с лечением вопросы, например развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ).

3.1 Комбинации антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов

Для достижения успешных исходов при ведении ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ необходимы оптимальные схемы лечения как ВИЧ-инфекции, так и ТБ. Для лечения ВИЧ-инфекции обычно необходимы три АРВ-препарата, представленные двумя классами препаратов для терапии первого ряда. Лечение пациентов с лекарственно-устойчивой ВИЧ-инфекцией препаратами второго ряда является более сложным и может потребовать трех или четырех АРВ-препаратов, относящихся к разным классам. В большинстве регионов рекомендуемое лечение ВИЧ-инфекции препаратами первого ряда включает ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (эфаверенц или невирапин) и два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы. Основой терапии лекарственно-устойчивой ВИЧ-инфекции являются ингибиторы протеазы ВИЧ, в которые обычно входит ритонавир в качестве усиливающего средства для повышения концентрации препаратов за счет подавления метаболизма изофермента 3А системы цитохрома Р450 (СYP). Лечение ВИЧ-инфекции бывает успешным только тогда, когда пациент может соблюдать и переносить предписанный режим лечения, и когда концентрации препаратов в организме поддерживаются на уровнях, предупреждающих появление лекарственно-устойчивого ВИЧ.

Рифампицин – краеугольный камень стандартной схемы лечения ТБ, включая схемы лечения для людей, живущих с ВИЧ. Поскольку рифампицин является мощным индуцирующим фактором печеночных ферментов системы цитохрома Р450, его назначение вместе с препаратами для лечения ВИЧ-инфекции первого или второго ряда приводит к изменению их концентраций, так как АРВ-препараты метаболизируются по этому пути. Важно, что рифампицин снижает уровни как ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, так и ингибиторов протеазы ВИЧ. Ниже следует краткий обзор того, что известно об этих взаимодействиях.

3.1.1 Рифампицин и невирапин

Клиренс невирапина меняется в зависимости от пола, наличия коинфекции гепатита В и географической зоны (например, у пациентов из Южной Америки и стран Запада клиренс невирапина выше, чем у пациентов в Таиланде и Южной Африке) (89). Кроме того, биодоступность невирапина снижается на 20–55% при его назначении вместе с рифампицином (90).

Растет число фактических данных полученных в РКИ и обсервационных когортных исследованиях, свидетельствующих о том, что одновременный прием рифампицина и невирапина приводит к кратковременному снижению концентрации невирапина в плазме до субтерапевтического уровня (91-95). Однако результаты исследования воздействия одновременного приема рифампицина и невирапина на подавление вирусной нагрузки противоречат друг другу. По данным исследования в Таиланде, на 144-й неделе лечения у пациентов, получавших только невирапин, наблюдались аналогичные вирусологические исходы лечения по сравнению с теми, кто принимал невирапин вместе с рифампицином (96). Повышение частоты вирусологической неудачи лечения (при уровне рибонуклеиновой кислоты ВИЧ [РНК] ≥ 400 копий/мл) на 18-м месяце лечения наблюдалось у больных в Южной Африке, получавших рифампицин на начальном этапе лечения невирапином, по сравнению с пациентами, принимавшими только невирапин (94). Ни в одном из исследований не приведены данные о предшествующем приеме одной дозы невирапина для профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку. Обнаружено, что однократный прием невирапина повышает частоту мутаций устойчивости к невирапину и ставит под угрозу успех дальнейшего лечения матери и ребенка АРВ-препаратами, включающими ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (97).

Предлагалось увеличить стандартную дозу невирапина (по 200 мг дважды в день), чтобы компенсировать снижение концентрации невирапина в плазме крови из-за одновременного приема рифампицина. Более того, результаты моделирующего исследования в Южной Африке, в основе которого лежало измерение фармакокинетических параметров у пациентов, получавших стандартные дозы невирапина и рифампицина, показали, что прием 300 мг невирапина дважды в день может быть оптимальным для достижения у большинства пациентов рекомендуемых уровней содержания этого препарата в сыворотке крови (98). Аналогично, в Индии на примере небольшого фармакокинетического исследования с участием семи

ВИЧ-инфицированных больных ТБ решение о повышении дозы невирапина до 300 мг дважды в день обеспечило терапевтические уровни невирапина без проявлений гепатотоксичности (99).

Однако из-за опасений в отношении гепатотоксичности отмечается повсеместное нежелание увеличивать стандартную дозу невирапина. В рамках РКИ в Таиланде повышение дозы невирапина до 600 мг в сутки после фазы приема нагрузочной дозы в 400 мг ассоциировалось с повышением частоты реакций гиперчувствительности (25% в группе получавших 600 мг по сравнению с 6% в группе получавших стандартную дозу) (93).

В конечном итоге из-за опасений появления симптомов гепатотоксичности и выраженной сыпи невирапин не рекомендуется назначать не получавшим ранее АРТ пациентам-женщинам с количеством CD4 более 250 клеток/мм³ или пациентам-мужчинам с количеством CD4 более 400 клеток/мм³ (100).

3.1.2 Рифампицин и эфавиренц

Показано, что рифампицин снижает концентрации эфавиренца в плазме на 20–25% (90); причем такое снижение может стать причиной вирусологической неудачи лечения. В исследованиях, проведенных среди людей, живущих с ВИЧ, установлено, что повышение дозы эфавиренца с 600 мг до 800 мг может нивелировать падение уровней его содержания в плазме (101-102). Однако корректировка дозы АРВ-препаратов редко выполнима в условиях ограниченных ресурсов, и многие ВИЧ-инфицированные больные ТБ продолжают принимать 600 мг эфавиренца.

Выраженные колебания концентраций эфавиренца в плазме крови наблюдались в когорте из 20 ВИЧ-инфицированных больных ТБ в Южной Африке, получавших 600 мг эфавиренца и рифампицин. Несмотря на изменение концентраций эфавиренца в плазме, неопределяемая вирусная нагрузка отмечалась у 80% пациентов через 6 месяцев и у 65% - через 21 месяц от начала лечения (103). Еще в одном ретроспективном исследовании в Южной Африке был проведен сравнительный анализ вирусологических исходов лечения у людей, живущих с ВИЧ, получающих АРТ с включением эфавиренца (600 мг), принимавших или не принимавших рифампицин по схеме лечения ТБ; обнаружено, что частота вирусологической неудачи лечения была сходной при использовании обеих схем (сОШ вирусологической неудачи лечения: 1,1, 95% ДИ: 0,8-1,5) (94). Исследование в Индии показало, что одновременный прием рифампицина не влиял ни на концентрацию эфавиренца в плазме при его ежедневном приеме в дозе

600 мг, ни на клинический или иммунологический ответ на лечение. Однако на концентрацию эфавиренца в плазме существенно влиял полиморфизм гена CYP2B6 (104). В РКИ, проведенном в Таиланде, не выявлено различий в концентрации препарата в плазме и во времени достижения неопределяемой вирусной нагрузки при приеме эфавиренца в дозе 600 мг или 800 мг у пациентов, одновременно получающих рифампицин (105).

Хотя фактические данные свидетельствуют об адекватности стандартной дозировки эфавиренца 600 мг при одновременном приеме рифампицина, в условиях недостаточных ресурсов использование эфавиренца ограничено из-за его высокой стоимости. Кроме того, возможная тератогенность эфавиренца, особенно в первом триместре беременности, делает его непригодным для использования у женщин детородного возраста, то есть в той группе населения, которая серьезно пострадала от ВИЧ-инфекции в странах Африки к югу от Сахары.

3.1.3 Сравнительная оценка невирапина и эфавиренца на фоне приема рифампицина

Одно РКИ было посвящено сравнению АРТ, включающей стандартные дозы эфавиренца или невирапина, у ВИЧ-инфицированных больных ТБ, получающих рифампицин. Это исследование показало, что ежедневный однократный прием 600 мг эфавиренца является адекватным для подавления вирусной нагрузки ВИЧ, несмотря на различные концентрации препарата в сыворотке крови у разных пациентов (106). Прием невирапина в стандартной дозировке 200 мг дважды в день был также эффективен для подавления вирусной нагрузки (73,2%); эффективность эфавиренца была выше (71,8%), но различие не было статистически значимым ($P > 0,05$). Подавление вирусной нагрузки определялось по содержанию РНК ВИЧ на уровне < 50 копий/мл на 48-й неделе.

Предыдущие обсервационные исследования дали противоречивые результаты об эффективности эфавиренца и невирапина при их приеме вместе с рифампицином или без него. Когортное исследование в Ботсване показало отсутствие разницы в иммунологической и вирусологической эффективности лечения в течение первого года АРТ, включающей эфавиренц или невирапин, при одновременном приеме рифампицина или без него (107). В отличие от этого, у пациентов из Южной Африки наблюдались менее благоприятные вирусологические результаты, когда они начали принимать невирапин на фоне ранее начатого лечения ТБ с включением рифампицина, по сравнению с теми, кто стал принимать после рифампицина эфавиренц

(94). Точно также, у этих пациентов вирусологические исходы лечения оказались хуже по сравнению с теми, кто начал лечение ТБ, уже получая АРТ на основе невирапина или эфавиренца. Все эти исследования характеризуются коротким периодом последующего наблюдения для измерения противовирусной активности. Ни в одном из исследований не изучали краткосрочный прием эфавиренца на фоне лечения ТБ рифампицином с последующим возобновлением приема невирапина после завершения противотуберкулезного лечения.

В одном РКИ определяли эффективность схем лечения при приеме препаратов один раз в день на фоне лечения рифампицином. При приеме диданозина, ламивудина и невирапина один раз в день вирусологическая неудача лечения наблюдалась чаще, чем при одноразовом приеме диданозина, ламивудина и эфавиренца (у 38/57 и 50/59 пациентов, соответственно, была достигнута неопределяемая вирусная нагрузка к 24-й неделе лечения, $P = 0,038$), как и летальные исходы (11/57 по сравнению с 5/59) (108). Однако в этом исследовании однократная ежедневная доза невирапина составляла 400 мг, тогда как стандартная доза соответствует 200 мг дважды в день; не исключено, что это способствовало снижению его активности.

Сообщения о безопасности и переносимости этих схем лечения были разноречивыми в зависимости от того или иного обсервационного исследования. В одних исследованиях не отмечалось какой-либо разницы в побочных эффектах невирапина и эфавиренца на фоне лечения рифампицином (94, 107, 109); в других – при приеме невирапина наблюдалась более высокие показатели гепатотоксичности (110).

3.1.4 Рифампицин и ингибиторы протеазы

При приеме рифампицина вместе с ингибиторами протеазы без включения усиливающих доз ритонавира наблюдалось снижение концентраций ингибиторов протеазы до 90%. Результаты фармакокинетических исследований саквинавира (111-112), лопинавира (113) и атазанавира (114), усиленных ритонавиром, при одновременном приеме рифампицина свидетельствовали о крайне изменчивых и в основном субтерапевтических концентрациях ингибитора протеазы в плазме крови. В этих исследованиях (в основном с участием практически здоровых добровольцев) также наблюдалась высокая частота тяжелых побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата при приеме вместе с рифампицином.

3.1.5 Схемы с тремя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы

Использование трех нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (получивших название «triple nukes») для АРТ первого ряда позволяет избежать последствий взаимодействия между ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и рифампицином. Однако испытание в США с участием 1147 человек, живущих с ВИЧ, показало, что эти схемы характеризуются более низкой вирусологической эффективностью по сравнению со схемами лечения ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (115). В одном обсервационном исследовании, посвященном изучению эффективности схем с тремя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, зидовудин и ламивудин) у ВИЧ-инфицированных больных ТБ, обнаружено, что вирусологический успех (РНК ВИЧ < 50 копий/мл) был достигнут у 76% пациентов через 24 недели. Реакций гиперчувствительности не наблюдалось (116).

3.1.6 Схемы лечения с включением рифабутина

Рифабутин, полусинтетическое производное рифампицина, является менее мощным индуктором системы CYP и успешно применяется для лечения людей, также получающих АРТ, в которую входит ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы или ингибитор протеазы. При проведении систематического обзора не обнаружено различий в эффективности между схемами лечения ТБ рифабутином и рифампицином (оценивали по конверсии результатов культурального исследования мокроты после лечение в течение двух, трех или шести месяцев) (117). Однако этот обзор лечения ТБ охватывал главным образом исследования с участием пациентов, не инфицированных ВИЧ. Одно из ретроспективных исследований свидетельствовало о том, что изменения частоты рецидивов ТБ у людей, живущих с ВИЧ, не были связаны с использованием рифампицина или рифабутина (118).

На концентрации рифабутина может отрицательно влиять прием ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы; это может потребовать корректировки дозировок (119). Однако данные в поддержку современных рекомендаций по корректировке дозировок были преимущественно получены в исследованиях, проводившихся среди представителей белой европеоидной расы. Сообщали о рецидивах ТБ с приобретенной устойчивостью к рифампицину у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших рекомендованные дозы рифабутина одновременно с усиленными ингибиторами протеазы (120). В настоящее время в Южной Африке и Вьетнаме

проводятся исследования фармакокинетики рифабутина в разных дозировках при одновременном приеме эфавиренца или невирапина, а также лопинавира или индинавира, усиленных ритонавиром.

В отличие от рифампицина, рифабутин в меньшей степени влияет на концентрации ингибиторов протеазы в плазме. Поэтому с некоторых пор рифабутин предлагается в качестве заменителя рифампицина у людей, живущих с ВИЧ, которые получают усиленный ритонавиром ингибитор протеазы. Рифабутин добавлен в Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для улучшения его доступности и приемлемости по цене в условиях ограниченных ресурсов (121). Однако отсутствие схем лечения рифабутином в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами может ограничивать его использование в этих условиях.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оптимальные схемы лечения АРВ-препаратами первого и второго ряда с точки зрения безопасности, переносимости, эффективности, оптимальной дозировки препаратов, а также практических аспектов применения для использования в комбинации со схемой лечения, включающей рифампицин. В идеале, такие оптимальные комбинированные схемы должны свести к минимуму развитие лекарственной устойчивости ВИЧ и рецидивов ТБ.
- Оптимальные комбинированные схемы лечения для женщин детородного возраста и детей.
- Более полное представление о фармакокинетике большинства часто используемых комбинированных схем лечения ВИЧ-инфекции и ТБ для уточнения лекарственного взаимодействия и достижения терапевтических концентраций.
- Комбинированное использование новых средств против ВИЧ в сочетании с существующими и новыми схемами лечения ТБ.
- Оптимальные дозировки, безопасность, переносимость, эффективность и практические аспекты применения рифабутина у людей, живущих с ВИЧ, на фоне АРТ (ингибиторы протеазы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) и без нее.

3.2 Оптимальные сроки для начала АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ТБ

В Азии и африканских странах к югу от Сахары продолжают РКИ по определению оптимальных сроков для начала АРТ у людей, живущих с ВИЧ, у которых впервые диагностирована активная форма ТБ и которые отвечают установленным критериям назначения АРТ. В этих исследованиях будет проведено сравнение пациентов, начинающих АРТ в течение первых 4 недель от начала лечения ТБ, с теми, кто начинает АРТ на 8–12-й неделе после начала лечения ТБ (122). Результаты испытания в Южной Африке подтвердили действующие рекомендации ВОЗ о том, что пациентам не следует ждать завершения курса лечения ТБ, чтобы начинать прием АРВ-препаратов. Показатели смертности были существенно выше среди пациентов, начавших АРТ после завершения курса лечения ТБ, по сравнению с теми, кто начал АРТ в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения ТБ или после завершения интенсивной фазы противотуберкулезной терапии (123). По результатам испытания, проходившего в Камбодже с участием 661 пациента, наблюдалось снижение смертности на 34% при условии начала АРТ в первые две недели лечения ТБ по сравнению с периодом восемь недель (124).

Данные, полученные в группе из 313 испанских пациентов, указывали на то, что начало АРТ в первые два месяца лечения ТБ по сравнению с началом АРТ после трех месяцев лечения ТБ является независимым прогностическим фактором выживания (коэффициент риска [КР]: 0,37, 95% ДИ: 0,17–0,66) (125). Аналогично этому, итоги исследования в Таиланде показали, что риск летального исхода увеличивался по мере отсрочки начала АРТ (КР 9,0, 95% ДИ: 1,1–73,0 у пациентов с отсроченной АРТ по сравнению с теми, кто начинал АРТ в течение первых 120 дней от начала лечения ТБ) (109). В ретроспективном исследовании в Южной Африке установлено, что начало АРТ в течение первых 30 дней лечения ТБ не ассоциировалось с увеличением смертности (126). В исследовании, проведенном в Малави, получены данные о клиническом ведении ВИЧ-инфицированных больных ТБ, которые начали АРТ через две недели после начала лечения ТБ. Процесс клинического ведения пациентов осложнился из-за возникновения тяжелых побочных реакций, таких как гепатотоксичность, сыпь или периферическая нейропатия (91). В основном побочные эффекты требовали симптоматического лечения, и были причиной прекращения терапии только у одного пациента.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оптимальные сроки для начала АРТ у ВИЧ-инфицированных лиц с активной формой ТБ и ведение пациентов.

3.3 Воспалительный синдром восстановления иммунитета

Связанный с ТБ воспалительный синдром восстановления иммунитета (ТБ-ВСВИ) является хорошо известным осложнением АРТ (127). Специалисты все чаще высказывают мнение, что ТБ-ВСВИ проявляется в двух формах. Парадоксальный ТБ-ВСВИ наблюдается в тех случаях, когда пациенты, получающие лечение по поводу ТБ, начинают АРТ, и на этом фоне развивается иммуно-опосредованное ухудшение клинического состояния. «Демаскированный» ТБ-ВСВИ встречается у незначительной доли пациентов, не получающих лечения по поводу ТБ. Эти пациенты начинают АРТ, и в первые несколько месяцев у них развивается обусловленный этой терапией ТБ с симптомами воспаления. Было высказано предположение о том, что пусковым механизмом для «демаскировки» ТБ-ВСВИ является восстановление иммунной системы под действием АРВ-препаратов. Предложены определения клинического случая для использования в условиях ограниченных ресурсов (128). В проспективном исследовании, проведенном в Южной Африке для оценки этих определений, совпадение между определением парадоксального ТБ-ВСВИ и мнением экспертов составила 72% для положительных случаев и 93% - для отрицательных (129). Совпадение между определением демаскированного ТБ и мнением экспертов по положительным случаям составило 63%, по отрицательным – 100%.

Парадоксальные формы ТБ-ВСВИ зарегистрированы у 8-43% больных ТБ, начинающих АРТ (128). Дифференциальная диагностика проводилась в основном с лекарственно-устойчивым ТБ, для которого также возможно первоначальное клиническое улучшение, после которого наступает ухудшение. Эти два явления могут во многом совпадать, судя по данным, поступившим из Южной Африки, где в 10% случаев с подозрением на ТБ-ВСВИ наблюдался ТБ, устойчивый к рифампицину (130).

До настоящего времени не выработана доказательная рекомендация по профилактике или лечению парадоксальной формы ТБ-ВСВИ. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения ТБ-ВСВИ преднизолоном показало, что 4-недельный курс лечения этим препаратом при диагностировании парадоксального ТБ-ВСВИ позволил сократить период госпитализации и необходимость в соответствующих процедурах, а также избежать повышения частоты побочных эффектов или тяжелых инфекций (131). Однако многим пациентам в этом исследовании был показан более длительный курс лечения стероидами, который ассоциируется с дополнительной токсичностью.

В исследованиях, фиксирующих изменение частоты возникновения ТБ в процессе АРТ, показатели заболеваемости ТБ всегда самые высокие в первые месяцы терапии (29). Подобные случаи могут возникать вследствие персистирующего иммунодефицитного состояния или демаскировки ТБ при восстановлении иммунной системы. В сообщении из Южной Африки приводились эпидемиологические данные о том, что демаскировка наблюдается у более чем 30% пациентов, поступающих в первые четыре месяца от начала АРТ (35). Сделано предположение, что среди пациентов с демаскированным ТБ небольшую подгруппу с признаками воспалительных симптомов можно отнести к категории «демаскированного ТБ-ВСВИ» (132). Однако клинические признаки демаскированного ТБ-ВСВИ недостаточно хорошо определены.

Поскольку большинство эпизодов ТБ-ВСВИ самокупируются и не ассоциируются со значительной смертностью (133), необходимо взвесить риск развития ТБ-ВСВИ и преимущества раннего начала АРТ у пациентов с выраженной иммуносупрессией.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оценка и валидация полученных путем консенсуса определений клинических случаев парадоксального ТБ-ВСВИ.
- Стандартное определение клинического случая и клинические признаки демаскированного ТБ-ВСВИ и определение его роли в ранней смертности.
- Определение иммунологических маркеров для прогнозирования и диагностики ТБ-ВСВИ.
- Разработка и оценка клинических алгоритмов для определения основных состояний для дифференциальной диагностики ТБ-ВСВИ в различных условиях.
- Роль лекарственно-устойчивого ТБ у ВИЧ-инфицированных больных ТБ, состояние которых резко ухудшается с началом АРТ.
- Профилактика и оптимальное ведение ТБ-ВСВИ, особенно в угрожающих жизни случаях.
- Значение стероидов и иммуномодуляторов при ведении случаев ТБ-ВСВИ.

3.4 Схемы лечения ТБ

Оптимальная продолжительность лечения ТБ у людей, живущих с ВИЧ, остается неясной. В проведенных ранее обсервационных исследованиях обнаружено, что частота рецидивов ТБ была немного (статистически незначимо) выше у людей, живущих с ВИЧ и пролеченных по стандартной 6-месячной краткосрочной схеме лечения, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (134). Однако по данным одного ретроспективного обзора, частота рецидивов после 6-месячного курса лечения с включением рифамицина была значительно выше у людей, живущих с ВИЧ (9,3 по сравнению с 1,0 на 100 человеко-лет, $P < 0,001$) (135). У ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ прерывистые режимы лечения с использованием рифамицина также значимо ассоциировались с более высокой частотой рецидивов и смертностью (108), как и менее продолжительные схемы лечения (135).

Проводится изучение использующихся в настоящее время и новых препаратов для лечения лекарственно-чувствительного ТБ и МЛУ-ТБ. В эту группу входят представители последнего поколения метоксифторхинолонов – гатифлоксацин и моксифлоксацин; ТМС207; нитроимидазолы OPC67683 и PA824; и SQ109 и LL3858 (136). По данным исследования в фазе 2, включение ТМС207 в стандартную схему лечения МЛУ-ТБ обеспечило увеличение доли пациентов с конверсией результатов культурального исследования и сокращение периода негативации мокроты по сравнению с плацебо (137). Однако люди, живущие с ВИЧ, у которых число CD4 было ниже 300 клеток/мм³, а также те, кто получал АРТ, были исключены из исследования. Новые препараты необходимо тестировать у ВИЧ-инфицированных больных ТБ, вызванном чувствительными штаммами и МЛУ-штаммами *M. tuberculosis* вне зависимости от одновременной проводимой АРТ и уровня иммуносупрессии. Кроме того, в настоящее время изучаются новые стратегии по сокращению сроков лечения ТБ, например замена этамбутола моксифлоксацином (138). Дальнейшего изучения требуют новые препараты, которые могут прийти на смену рифампицину и упростить одновременный прием АРВ-препаратов и противотуберкулезных препаратов, а также укороченные и более эффективные схемы лечения ТБ, совместимые с АРТ.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оптимальная продолжительность лечения ТБ у людей, живущих с ВИЧ.
- Роль эмпирического лечения ТБ в снижении смертности среди людей, живущих с ВИЧ.
- Безопасность и эффективность недавно разработанных и принципиально новых противотуберкулезных препаратов для лечения чувствительного и устойчивого ТБ у людей, живущих с ВИЧ, на фоне АРТ или без нее.
- Разработка новых препаратов для замены рифампицина и упрощения одновременного использования АРТ и лечения ТБ.
- Определение укороченных и более эффективных схем лечения ТБ, совместимых с АРТ.

3.5 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к лечению ТБ у людей, живущих с ВИЧ

НАУЧНЫЙ ВОПРОС	БАЛЛЫ
Каковы параметры безопасности, эффективности и фармакокинетики недавно разработанных и принципиально новых лекарственных препаратов, позволяющих заменить рифампицин и сократить сроки лечения ТБ (чувствительного и лекарственно-устойчивого) у людей, живущих с ВИЧ, как на фоне АРТ, так и без нее (при лечении АРВ-препаратами первого или второго ряда)?	9,5
Что представляют собой наиболее удачные схемы лечения АРВ-препаратами первого и второго ряда с точки зрения безопасности, эффективности, переносимости, оптимальных дозировок препаратов и лекарственного взаимодействия для их использования в комбинации со схемой лечения ТБ, включающей рифампицин?	9,3
Каковы оптимальные сроки для начала АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с активной формой ТБ, как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого?	9,1
Что представляют собой наиболее удачные стратегии одновременного лечения ТБ и ВИЧ-инфекции у особых групп населения, таких как женщины детородного возраста, люди с сопутствующим заболеванием печени и потребители инъекционных наркотиков, в том числе с гепатитом В и С?	8,6
Какова безопасность, эффективность и переносимость более современных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции в сочетании с существующими и принципиально новыми схемами лечения ТБ препаратами первого и второго ряда?	8,5
Каковы параметры безопасности, эффективности, оптимальных дозировок и лекарственных взаимодействий рифабутин при его использовании для лечения активной формы ТБ, профилактики рецидивов ТБ и предупреждения неудачи лечения из-за приобретенной устойчивости к рифамицину у людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ (возможно, включая схемы на основе ингибитора интегразы)?	8,2
Какие возможны лекарственные взаимодействия между АРВ-препаратами и противотуберкулезными препаратами второго ряда у пациентов всех категорий, в том числе у детей и беременных женщин?	8,2
Какие формы АРВ-препаратов и противотуберкулезных препаратов в наибольшей степени подходят для комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой, которые облегчают соблюдение режима комбинированного лечения?	8,1
Каковы наиболее удачные варианты схем терапии больных ТБ, у которых лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда оказалось неэффективным или в течение ближайших двух лет возник рецидив, применительно к условиям с высоким уровнем распространенности ВИЧ и ТБ и отсутствием возможности тестирования на лекарственную чувствительность?	8,1
Каковы оптимальная продолжительность приема и дозировки рифампицина в схемах лечения ТБ у взрослых и детей, живущих с ВИЧ?	7,6
Что представляют собой оптимальные стандартные определения клинического случая, факторы риска, прогностические факторы и стратегии профилактики ТБ-ВСВИ (парадоксального и демаскированного) у взрослых и детей?	7,4

ГЛАВА 4: ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЙ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Несмотря на повышенный риск развития МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ, проблеме взаимодействия между лекарственно-устойчивым ТБ и ВИЧ-инфекцией уделялось недостаточное внимание (139). В выпущенном ВОЗ руководстве предлагались стандартные или индивидуальные стратегии лечения МЛУ-ТБ, включающие как минимум четыре препарата с известной или почти известной эффективностью для приема в течение не менее 18 месяцев после конверсии результатов культурального исследования независимо от ВИЧ-статуса (140). Профилактика, скрининг и ранняя диагностика МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ, представляет собой важный аспект ведения пациентов с сочетанной инфекцией. В этой главе рассматриваются научные вопросы, касающиеся проблемы МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ, включая вопросы эпидемиологии, диагностики, стратегии лечения и ведения лиц, контактирующих с больными лекарственно-устойчивым ТБ.

4.1 Эпидемиология ВИЧ-инфекции и лекарственно-устойчивого ТБ

ВИЧ-инфекция строго ассоциировалась со вспышкой МЛУ-ТБ во многих лечебных учреждениях Нью-Йорка в начале 1990-х гг. Вспышка была связана с неудовлетворительным контролем распространения инфекции и произошла до появления АРТ (141). Коинфекция ВИЧ и МЛУ-ТБ обусловила сокращение сроков выживаемости и рост показателей смертности среди пациентов.

Не так давно в Тугела Ферри (Южная Африка) от вспышки ШЛУ-ТБ пострадали преимущественно люди, живущие с ВИЧ. Из 53 пациентов умерли 52 (медиана 16 дней после получения образцов материала для тестирования на лекарственную чувствительность); у 44% пациентов тест на ВИЧ оказался положительным (142). Использование АРТ не улучшало показатели выживаемости, и все 15 человек с ВИЧ-инфекцией и получавших АРТ (34% от всех пациентов) умерли от ШЛУ-ТБ.

Накоплен незначительный объем популяционных эпидемиологических данных, свидетельствующих о связи ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ вследствие либо передаваемой, либо приобретенной инфекции, а имеющиеся данные противоречивы. Только семь стран-участниц Глобального проекта по лекарственно-устойчивому туберкулезу представили данные по МЛУ-ТБ с разбивкой по ВИЧ-статусу. Ни в одной из этих семи стран не было генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции. Никакой связи между ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ в пяти из этих стран выявлено не было. МЛУ-ТБ значимо ассоциировался с ВИЧ-инфекцией в Латвии (ОШ 2,1, 95% ДИ: 1,4-3,0) и Украине (ОШ 1,5, 95% ДИ: 1,1-2,0) (143). Обследование

1496 больных ТБ, получавших лечение в гражданском и пенитенциарном секторах Украины, показало наличие значимой положительной связи между ВИЧ-статусом и МЛУ-ТБ (ОШ 1,7, 95% ДИ: 1,3-2,3) (144).

В нескольких исследованиях, проведенных в Африке к югу от Сахары (145-146), Южной Америке (147) и Юго-Восточной Азии (148-151), и еще в одном исследовании, проведенном в 11 странах (152), не наблюдалось какой-либо связи между МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией. Однако в большинстве этих исследований число случаев МЛУ-ТБ было незначительным, и многие из этих исследований проводились до значительного расширения масштабов двойной эпидемии ВИЧ-инфекции и лекарственно-устойчивого ТБ. Систематический обзор с охватом 32 исследований в 17 странах в целом не позволил показать наличие связи между МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией. Однако проведенный анализ имел ограниченный характер из-за отсутствия корректировки результатов с учетом потенциальных смешивающих факторов и незначительных размеров выборок в отдельных исследованиях (153).

Во всем мире и особенно в африканских странах к югу от Сахары масштаб проблемы МЛУ-ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, документирован неудовлетворительно (139, 143). Считается, что ВИЧ-инфекция широко распространена среди больных МЛУ-ТБ в странах Африки (154), также как и распространенность ВИЧ среди людей с лекарственно-чувствительным ТБ. Возможно, раздельное осуществление программ по борьбе с ВИЧ-инфекцией и ТБ, привело к отсутствию четких данных по этой проблеме. Однако в последнее время в рамках противотуберкулезных программ стали регулярно проводить тестирование на ВИЧ и собирать данные по коинфекции ВИЧ, а программы борьбы с ВИЧ-инфекцией – регулярно включать в свои планы скрининг на ТБ и соответствующую отчетность.

Твердо установлен факт формирования приобретенной устойчивости к рифампицину у ранее чувствительных к нему ВИЧ-инфицированных больных ТБ (154). Не так давно было документально подтверждено, что у взрослых развитие лекарственно-устойчивого ТБ нередко является результатом передачи устойчивого штамма. Исследование в Шанхае показало, что у 27 из 38 пациентов (84%) с ТБ легких (но с неизвестным ВИЧ-статусом) лекарственная устойчивость возникла вследствие передачи лекарственно-устойчивого штамма *M. tuberculosis* (155). Экзогенная реинфекция оказалась причиной МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ у 17 больных, проходивших лечение в районной больнице Тугела Ферри (Южная Африка), причем 15 из них были инфицированы ВИЧ. Эта экзогенная реинфекция была наглядно подтверждена данными споллиготипирования³ первичных и более поздних изолятов в ходе последующего наблюдения (156). Все 17 пациентов ранее проходили лечение в стационаре.

³Прим. переводчика: Споллиготипирование - метод типирования, который основан на полиморфизме ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* и является ценным инструментом при исследовании эпидемиологии туберкулеза и, возможно, саркоидоза (<http://sarcoidosis.by.ru/perevod/spoligotyping.htm>).

Систематический обзор подтвердил, что первичный МЛУ-ТБ (результат прямой передачи устойчивого штамма) ассоциируется с ВИЧ-инфекцией (суммарный коэффициент распространенности 2,72, 95% ДИ: 2,03-3,66) (153).

Мало известно о лекарственно-устойчивом ТБ у инфицированных и не инфицированных ВИЧ детей. Из-за особенностей заболевания ТБ у детей, характеризующимся скудным бектериовыделением, лекарственная устойчивость, по всей вероятности, является следствием передачи устойчивого штамма, а не его появления в процессе лечения (157).

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Определение глобального и регионального бремени, а также прогностических факторов лекарственно-устойчивого, МЛУ- и ШЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ.
- Воздействие сопутствующей ВИЧ-инфекции на передачу, приобретение и прогрессирование устойчивости к противотуберкулезным препаратам у ВИЧ-инфицированных больных на фоне АРТ или без нее.
- Влияние раннего начала АРТ на передачу МЛУ- и ШЛУ-ТБ.
- Критерии эпиднадзора, которые бы позволили выявлять вспышки МЛУ-ТБ в учреждениях и принимать экстренные меры в учреждениях с низким уровнем распространенности МЛУ-ТБ.

4.2 Вопросы диагностики при выявлении лекарственно-устойчивого ТБ у людей, живущих с ВИЧ

При лечении лекарственно-устойчивого ТБ важнейшее значение имеет лабораторная поддержка, особенно для проведения культуральных исследований микобактерий и определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам как первого, так и второго ряда (обсуждается в главе 2). Ограниченный потенциал лабораторий и отсутствие портативных экспресс-методов диагностики МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ являются серьезными препятствиями на пути расширения масштабов лечения и контроля лекарственно-устойчивого ТБ. К другим трудностям следует отнести отсутствие стандартизованных, воспроизводимых и надежных методов определения лекарственной чувствительности возбудителя к препаратам второго ряда. Еще одним вопросом является неизвестная клиническая значимость монорезистентности и перекрестной устойчивости к противотуберкулезным препаратам второго ряда *in vitro* (158).

Обнаруженные пробелы в знаниях (в дополнение к указанным в главе 2):

- Разработка молекулярных экспресс-методов определения лекарственной чувствительности возбудителя ко всем противотуберкулезным препаратом второго ряда.
- Стандартизация определения лекарственной чувствительности возбудителя к препаратам второго ряда и клиническая значимость определения лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда.
- Прогностическая ценность определения монорезистентности и перекрестной устойчивости препаратов второго ряда, включая фторхинолоны, *in vitro*.
- Операционные модели для наращивания лабораторного потенциала в области культуральных исследований на ТБ и определения лекарственной чувствительности.

4.3 Стратегии лечения МЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ

Клинический опыт в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией и лекарственно-устойчивым ТБ все еще документирован недостаточно. Этот вывод следует из мета-анализа 34 исследований исходов лечения у 8502 пациентов с диагнозом МЛУ-ТБ; в этих исследованиях не всегда регистрировался ВИЧ-статус (159).

Неблагоприятные исходы лечения и высокие показатели смертности зарегистрированы у ВИЧ-инфицированных пациентов, пролеченных по поводу МЛУ-ТБ (160-162). В Тугела Ферри (Южная Африка) годовой показатель смертности среди больных МЛУ-ТБ составил 69%, а среди больных ШЛУ-ТБ – 82%. Сообщалось также, что 40% больных МЛУ-ТБ и 54% больных ШЛУ-ТБ умерли в первые 30 дней после получения образцов мокроты (163). В общей сложности 90% больных МЛУ-ТБ и 97% больных ШЛУ-ТБ были инфицированы ВИЧ. Случаи ранней смерти среди пациентов с диагнозом МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией были также зарегистрированы в Перу, где 55% (17/31) больных с коинфекцией умерли в течение двух месяцев с момента постановки диагноза (162). В Таиланде МЛУ-ТБ был фактором риска смерти среди больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией (КР 1,7, 95% ДИ: 2,1-64,9) (164). В США в период между 1993 и 2007 гг., несмотря на проводимое лечение, показатели смертности были повышены среди больных ШЛУ-ТБ по сравнению с больными МЛУ-ТБ или лекарственно-чувствительным ТБ. Восемьдесят один процент (21/26) больных ТБ были инфицированы ВИЧ

(коэффициент распространенности 1,82, 95% ДИ: 1,10-3,02) (165). Однако в ретроспективном исследовании на базе стационара, включающем 60 больных, пролеченных по поводу ШЛУ-ТБ в Южной Африке, прямой связи между смертностью и ВИЧ-статусом выявлено не было (КР 0,96, 95% ДИ: 0,52-1,78) (166).

В целом, неблагоприятные исходы регистрируются у больных лекарственно-устойчивым ТБ, инфицированных ВИЧ. Однако, по данным исследования в Аргентине, показатели смертности и времени дожития улучшились в когорте ВИЧ-инфицированных больных, получавших лечение по поводу МЛУ-ТБ и АРТ, по сравнению с историческими группами контроля в период до появления АРТ (167). В Южной Африке также наблюдалось улучшение показателей выживаемости среди людей, живущих с ВИЧ и получавших лечение по поводу ШЛУ-ТБ по индивидуальным схемам, причем у 20% (12/60) из них имела место негативация мокроты по результатам посева на ТБ. Тридцать пять процентов этих пациентов также получали АРТ (166).

Наложение токсичности и лекарственные взаимодействия затрудняют ведение больных, получающих АРТ и противотуберкулезные препараты второго ряда (154, 168). Мало известно об оптимальных комбинированных схемах лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда и продолжительности терапии больных с коинфекцией ВИЧ, получающих или не получающих АРТ, или об оптимальных сроках начала лечения АРВ-препаратами. Однако учитывая высокие уровни смертности среди пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ и коинфекцией ВИЧ, для профилактики ранней смертности рекомендуется раннее начало АРТ (168). Во многих случаях представляется полезным начинать АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ТБ, у которых результаты определения лекарственной чувствительности еще не готовы, а лечение ТБ может оказаться неоптимальным.

В настоящее время проводится изучение новых классов противотуберкулезных препаратов, например диарилхинолинов (136). Недавнее исследование нового противотуберкулезного препарата проведено у 47 пациентов. Однако только 13% из них были инфицированы ВИЧ, уровень CD4 у них был высоким, и никто из них не получал АРТ. Пациенты получали схему из пяти препаратов для лечения МЛУ-ТБ. Включение препарата ТМС207 в эту схему привело к более быстрой по сравнению с плацебо негативации культуры *M. tuberculosis* через восемь недель (КР 11,8, 95% ДИ: 2,3-61,3, P = 0,003). Частота побочных эффектов была сопоставимой в группе, получающей лечение, и в группе, получающей плацебо (137). Крайне необходимо изучение лекарственного взаимодействия между ТМС207 и АРВ-препаратами; сейчас проходит исследование взаимодействия с ритонавиром.

Документированные случаи внутрибольничной передачи МЛУ- и ШЛУ-штаммов *M. tuberculosis* также указывают на необходимость создания моделей амбулаторного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственно-устойчивой формой ТБ и предоставления им услуг на уровне общины, а также усиления инфекционного контроля на всех уровнях (139, 168). Модели предоставления услуг на уровне общины обсуждаются в главе 6.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оптимальные комбинации лекарственных препаратов и продолжительность терапии МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ у людей, живущих с ВИЧ, на фоне АРТ и без нее.
- Лекарственное взаимодействие между противотуберкулезными препаратами второго ряда и АРВ-препаратами.
- Документирование клинических исходов и клинического опыта с точки зрения переносимости, безопасности, эффективности и приемлемости препаратов, приверженности лечению и показателей смертности среди ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ, получающих различные комбинации препаратов.
- Руководство по распознаванию и купированию побочных эффектов, возникающих при одновременном приеме противотуберкулезных препаратов второго ряда и АРВ-препаратов.
- Оптимальные сроки для начала АРТ у больных лекарственно-устойчивым ТБ.
- Частота возникновения и факторы риска ВСВИ у ВИЧ-инфицированных больных с лекарственно-устойчивым ТБ.
- Наиболее подходящие модели организации помощи при лекарственно-устойчивом ТБ в условиях ограниченных ресурсов и тяжелого бремени ВИЧ-инфекции и набор переменных для оценки лучших моделей.

4.4 Ведение лиц, контактирующих с больными лекарственно-устойчивым ТБ

Мало что известно о ведении лиц, контактирующих с больными лекарственно-устойчивым ТБ, в том числе с теми, у кого диагностирована коинфекция ВИЧ. Для уменьшения вероятности передачи лекарственно-устойчивого ТБ лицам, находящимся в контакте с заразным больным, необходимы меры инфекционного

контроля. Однако, даже после подтверждения инфекции *M. tuberculosis* у контактирующего лица характер чувствительности инфицирующего штамма остается неизвестным. Невозможно утверждать, что передача инфекции произошла от источника заражения в домашнем окружении. Исследование в Перу показало, что только 17% изолятов *M. tuberculosis*, полученных от вторичных случаев из числа близких контактов больных МЛУ-ТБ, имели тот же профиль лекарственной чувствительности, что и штамм, выделенный от источника заражения (169). Кроме того, неизвестны схемы и продолжительность профилактического лечения при латентной инфекции, вызванной лекарственно-устойчивым штаммом *M. tuberculosis*. Не проводилось никаких исследований для уточнения, какое профилактическое лечение ТБ показано лицам, находящимся в контакте с больными МЛУ-ТБ, инфицированными или не инфицированными ВИЧ (158). Контакты больных лекарственно-устойчивым ТБ (при наличии или отсутствии ВИЧ-инфекции) должны быть включены в испытания новых вакцин против ТБ (158).

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Оптимальное ведение контактов больных МЛУ-ТБ, инфицированных или не инфицированных ВИЧ, и оптимальная схема лечения (отдельными препаратами или комбинацией препаратов, являющимися безопасными и эффективными) для профилактического лечения ТБ у лиц, находящихся в контакте с больными МЛУ-ТБ.
- Включение контактов больных лекарственно-устойчивым ТБ, инфицированных или не инфицированных ВИЧ, в испытания новых вакцин против ТБ.

4.5 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к проблеме лекарственно-устойчивого ТБ и ВИЧ-инфекции

НАУЧНЫЙ ВОПРОС	БАЛЛЫ
Какое воздействие на программную деятельность, и какую выгоду для индивидуальных исходов лечения будет иметь использование методов обратной гибридизации с типоспецифическими зондами и других некультуральных методов диагностики лекарственно-устойчивого ТБ на периферийном уровне оказания помощи?	8,8
Каковы истинное бремя, прогностические факторы и динамика передачи МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в условиях высокой распространенности ВИЧ и ограниченных ресурсов?	8,6
Что представляет собой оптимальная модель оказания помощи при лекарственно-устойчивом ТБ в условиях тяжелого бремени болезни (стационарная по сравнению с помощью на уровне общины) в свете соблюдения фундаментальных гражданских прав и индивидуальных прав пациента?	8,3
Каковы параметры безопасности, эффективности, переносимости и оптимальные дозировки отдельных препаратов или комбинации препаратов для назначения лицам, находящимся в контакте с больными МЛУ-ТБ, в целях профилактики ТБ (в том числе детям, людям, живущим с ВИЧ, и беременным женщинам)?	8,2
Как влияет раннее начало АРТ (исходя из количества CD4) на клинические исходы и передачу лекарственно-устойчивого ТБ?	8,1
Что представляют собой молекулярные экспресс-методы выявления устойчивости ко всем противотуберкулезным препаратам второго ряда?	8,1
В чем проявляется воздействие сопутствующей ВИЧ-инфекции на передачу, приобретение и прогрессирование лекарственно-устойчивого ТБ у людей, живущих с ВИЧ, на фоне АРТ или без нее?	8,0
Какими должны быть критерии эпиднадзора или клинические критерии, позволяющие выявлять и оперативно реагировать на вспышки МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в учреждениях?	7,7
Как наилучшим образом распознавать и купировать побочные эффекты, возникающие при одновременном приеме противотуберкулезных препаратов второго ряда и АРВ-препаратов?	7,5
Как лучше всего стандартизировать тестирование на лекарственную чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам второго ряда?	7,3

ГЛАВА 5: ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ И МАТЕРЕЙ

ВИЧ-ассоциированный ТБ у беременных женщин, ухаживающих за детьми матерей и у детей - проблема, которой во многих регионах не уделяется достаточного внимания, как в рамках программной деятельности, так и в области научных исследований. В этой главе рассматриваются вопросы, касающиеся ТБ у женщин, живущих с ВИЧ, и его влияния на заболеваемость и смертность. Также в этой главе освещаются насущные проблемы профилактики, диагностики и ведения ТБ у матери и ребенка в эпоху эпидемии ВИЧ-инфекции и определяются важнейшие потребности в научных исследованиях.

5.1 ТБ и ВИЧ-инфекция у детей

5.1.1 Эпидемиология ТБ у детей, живущих с ВИЧ

Истинное бремя ВИЧ-ассоциированного ТБ среди детского населения во всем мире неизвестно. Эта связано с трудностями диагностики ТБ у детей и неудовлетворительной отчетностью о случаях детского ТБ при проведении национальных программ. В Таиланде лишь 279 (2%) из 14 487 зарегистрированных случаев ТБ за период 2004–2006 гг. приходилось на детей, из которых 75 (27%) имели подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции (170). По данным демографического исследования в Южной Африке, частота культурально подтвержденного ТБ за период 2004–2006 гг. составила 1596/100 000 среди ВИЧ-инфицированных младенцев, не достигших годовалого возраста, и 66/100 000 среди не инфицированных ВИЧ младенцев (171).

Сообщалось о том, что ВИЧ-инфекция была фактором риска заболевания ТБ у детей, контактировавших с источником ТБ или инфицированных ТБ. В когорте из 2654 южноафриканских детей риск микробиологически подтвержденного ТБ был более чем в шесть раз выше у детей, живущих с ВИЧ, чем у не инфицированных ВИЧ детей (ОР 6,7, 95% ДИ: 5,5–8,3) (172). В таких странах, как Кот-д'Ивуар, Эфиопия и Южная Африка, показатели смертности среди детей, живущих с ВИЧ и получающих лечение по поводу активной формы ТБ, оказались более чем в 10 раз выше по сравнению с не инфицированными ВИЧ детьми (173–175). Точно также в Таиланде, среди детей, больных ТБ, 17% инфицированных ВИЧ умерли в период лечения ТБ по сравнению с 2% детей, о которых не было известно, что они инфицированы ВИЧ ($P < 0,01$) (170).

В отличие от детей, не инфицированных ВИЧ, дети, живущие с ВИЧ, могут чаще контактировать с обеспечивающими уход лицами, болеющими ТБ легких с положительным мазком мокроты (176). Высокие уровни экспозиции в отношении *M. tuberculosis*, определяемые

на основании контакта с источником ТБ, наблюдались среди южноафриканских младенцев, подвергавшихся воздействию ВИЧ и обследованных по поводу назначения профилактического лечения изониазидом (177). Более высокая частота рецидивов после стандартного лечения ТБ также наблюдалась среди детей, инфицированных ВИЧ, по сравнению с не инфицированными (178). Частота новых случаев ТБ среди детей, живущих с ВИЧ, была в три раза выше у детей с тяжелой иммуносупрессией ($CD4 < 15\%$) (179).

5.1.2 Профилактика ТБ у детей, живущих с ВИЧ

Имеются ограниченные данные об использовании профилактического лечения ТБ у детей, живущих с ВИЧ (180). Результаты одного РКИ указывали на снижение риска заболевания ТБ (КР 0,28, 95% ДИ: 0,10–0,77) и уменьшение смертности (КР 0,46, 95% ДИ: 0,22–0,94) среди детей, живущих с ВИЧ и получающих профилактическое лечение изониазидом ежедневно или трижды в неделю, по сравнению с плацебо при медиане периода последующего наблюдения 5,7 месяца (181). Однако обнаружено, что профилактическое лечение изониазидом безопасно, но неэффективно для профилактики ТБ или предупреждения летального исхода среди инфицированных ВИЧ или контактировавших с ВИЧ, но не инфицированных младенцев, у которых в анамнезе не было контакта с ТБ или заболевания ТБ (182).

В эндемичных по ТБ районах большинство младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, по-прежнему получают вакцину БЦЖ, поскольку ВИЧ-инфекцию, как правило, невозможно исключить в первые недели жизни. Однако сама вакцина БЦЖ может стать причиной микобактериальной болезни как у инфицированных, так и у не инфицированных ВИЧ детей (183), в том числе у детей, получающих АРТ. В Южной Африке среди детей, живущих с ВИЧ, частота новых случаев диссеминированного заболевания, вызванного БЦЖ, составила 992 на 100 000 вакцинированных БЦЖ детей за период 2004–2006 гг. (184). Сообщалось, что частота БЦЖ-ассоциированного ВСВИ достигала 7,9% (33/417) у ВИЧ-инфицированных младенцев, получавших АРТ в Южной Африке (185). Также было установлено, что ВСВИ, обусловленный БЦЖ, значимо ассоциировался с изначально высокой вирусной нагрузкой и с более ранним возрастом (в возрасте меньше девяти месяцев) (186). Кроме того, у детей, живущих с ВИЧ, сниженный иммунный ответ на вакцинацию БЦЖ был выявлен на протяжении всего первого года жизни. Такой сниженный иммунный ответ ставит под сомнение эффективность вакцинации БЦЖ в этой популяции (187). Бустерная вакцинация БЦЖ с введением субъединичной вакцины

или использование вакцины, заменяющей БЦЖ, относятся стратегиям совершенствования вакцинации против ТБ, которые изучаются в настоящее время. Однако клиническая эффективность и безопасность вакцины, заменяющей БЦЖ, или использование бустерной вакцинации БЦЖ должны пройти оценку у детей, живущих с ВИЧ.

5.1.3 Диагностика ТБ у детей, живущих с ВИЧ

При отсутствии бактериологического подтверждения диагноз ТБ у детей ставится на основании клинических признаков, контакта с ТБ в анамнезе, результатов туберкулиновой кожной пробы и соответствующих обследований при подозрении на внегочный ТБ или ТБ легких (например, рентгенологическое исследование органов грудной клетки), а также результатов тестирования на ВИЧ в районах с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции (188).

Клинические признаки ТБ проспективно исследовали в когорте из 596 южноафриканских детей с культурально подтвержденным диагнозом ТБ при наличии ВИЧ-инфекции или без нее. При заболевании ТБ чаще всего наблюдались такие симптомы, как кашель, продолжающийся более двух недель (57,7%), потеря массы тела или невозможность набрать вес (53,4%) и повышение температуры (47,7%) (189). В Индии у 49% детей с культурально подтвержденным ТБ, включая ТБ легких, наблюдалось увеличение периферических лимфатических узлов (190). Однако эти симптомы не являются специфическими для ТБ и могут быть связаны с другими ВИЧ-ассоциированными состояниями. Были разработаны клинические системы балльных оценок для признаков ТБ, но при этом отсутствовали стандартные определения случаев и они не проходили валидацию (191). Проспективное исследование, проведенное на общинном уровне в Южной Африке, показало, что основанный на симптомах подход имеет ограниченную диагностическую ценность при ТБ у детей, живущих с ВИЧ, поскольку у 25% детей отмечались сходные хронические симптомы при отсутствии ТБ (192).

Туберкулиновая кожная проба по-прежнему весьма информативна для постановки диагноза ТБ у детей (194), несмотря на то, что она менее чувствительна у инфицированных ВИЧ детей по сравнению с не инфицированными (174, 193). Рентгенологическое исследование органов грудной клетки характеризуется сходными признаками у инфицированных и не инфицированных ВИЧ детей с подтвержденным ТБ (например, стойкое затемнение и увеличение перихилярных лимфоузлов) (189, 193, 195). Однако интерпретация результатов рентгенографии

органов грудной клетки осложняется другими ВИЧ-ассоциированными состояниями (196). Более того, рентгенограмма органов грудной клетки может быть в норме даже при активной форме ТБ, как это наблюдалось в Индии у 56% из 148 детей, которым проведено культуральное исследование на ТБ и рентгенологическое исследование органов грудной клетки (190).

В последнее время стали доступны такие тесты, как IGRA, которые обладают более высокой чувствительностью, чем туберкулиновая кожная проба. Тест T-SPOT.TB оказался значительно более чувствительным по сравнению с туберкулиновой кожной пробой у южноафриканских детей с диагнозом ТБ и ВИЧ-инфекции и недостаточностью питания или у детей младшего возраста (< 36 месяцев) (197). Однако эти тесты не могут дифференцировать латентный ТБ и активную форму ТБ, к тому же объем данных о детях все еще ограничен (46).

5.1.4 Лечение ТБ у детей, живущих с ВИЧ

Современные рекомендации по лечению активной формы ТБ у детей, живущих с ВИЧ, основаны на данных, полученных у не инфицированных ВИЧ детей и взрослых (176). Лечение ТБ часто проводится по индивидуальным схемам (198). Исследований фармакокинетики противотуберкулезных или АРВ-препаратов у детей мало, как и РКИ для определения оптимальных методов ведения и лечения инфицированных ВИЧ детей с активной формой ТБ. В Южной Африке низкие концентрации рифампицина в сыворотке крови были зарегистрированы у инфицированных и не инфицированных ВИЧ детей, получавших рекомендованные стандартные дозы этого препарата (199). Высокая частота рецидивов, наблюдавшаяся у южноафриканских детей, живущих с ВИЧ и получавших лечение по поводу активной формы ТБ (178), свидетельствует о том, что рекомендуемые в настоящее время дозы противотуберкулезных препаратов и продолжительность лечения должны быть увеличены (176). При использовании АРТ уменьшение заболеваемости ТБ в детском возрасте достигало 50% (198, 200). Заболеваемость ТБ также снижалась по мере увеличения продолжительности АРТ (200).

Вопросы, связанные с лечением взрослых, такие как лекарственные взаимодействия, наложение побочных эффектов и сроки начала АРТ, также касаются детей. Проспективное обсервационное исследование показало адекватность и безопасность концентрации лопинавира в плазме после корректировки дозы у 13 из 15 (93%) детей, живущих с ВИЧ и получающих рифампицин; у 70% детей через 6 месяцев была достигнута неопределяемая вирусная нагрузка (201). Однако у 15 южноафриканских ВИЧ-инфицированных детей с ТБ в период после лечения

ТБ с включением рифампицина были зарегистрированы субтерапевтические концентрации эфавиренца (202).

Выбор схемы лечения АРВ-препаратами у детей также осложняется предшествующим воздействием невирапина, который получали мать и младенец для профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку (203). Значимая вирусологическая неудача лечения через шесть месяцев чаще наблюдается у ВИЧ-инфицированных младенцев, получавших однократную дозу невирапина при рождении и последующую АРТ с включением невирапина, по сравнению с теми, у кого невирапин не использовался при рождении, или кто впоследствии получал АРТ на основе лопинавира (204-205).

ТБ-ВСВИ описан недостаточно у детей, живущих с ВИЧ. Результаты нескольких исследований указывали на то, что начальные признаки ТБ-ВСВИ появляются у детей в возрасте между четырьмя неделями и восемью месяцами (198, 206). Ретроспективное исследование серии из 11 случаев ТБ-ВСВИ показало, что у 4 детей произошло парадоксальное ухудшение состояния, а у 7 - демаскировка недиагностированного ТБ (207).

5.1.5 Лекарственно-устойчивый ТБ у детей, живущих с ВИЧ

Лекарственно-устойчивый ТБ у детей, по всей вероятности, является результатом передачи устойчивого штамма, а не приобретенной устойчивости, так как ТБ у детей часто характеризуется скудным бактериовыделением (157). Однако регистрируются случаи формирования лекарственно-устойчивого ТБ у детей, ранее проходивших лечение по поводу ТБ, особенно у детей, живущих с ВИЧ (208). Распространенность устойчивого к изониазиду ТБ составляла 7-13%, а МЛУ-ТБ – 4-10%. До 48% таких детей были ВИЧ-инфицированными (189, 208). Опыт назначения детям противотуберкулезных препаратов второго ряда ограничен. В ретроспективном исследовании с участием 38 детей, пролеченных по поводу МЛУ-ТБ в течение 18–24 месяцев в Перу, показатель эффективности лечения составлял 95% при уровне смертности и показателе отказа от лечения 2,5% (209). Побочные эффекты наблюдались у 42% детей, но ни в одном из случаев не требовалось отмены лечения более чем на пять дней. Как и в случае ведения лекарственно-устойчивого ТБ у взрослых, мало что известно о перекрестных реакциях между противотуберкулезными препаратами второго ряда и АРВ-препаратами.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Истинное глобальное и региональное бремя инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, и заболевания ТБ у инфицированных и не инфицированных ВИЧ детей.
- Влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на заболеваемость, бремя болезни и тенденции детского ТБ.
- Более эффективные стратегии для активизации выявления случаев ТБ среди контактировавших с ВИЧ и ВИЧ-инфицированных детей.
- Эффективность профилактического лечения ТБ у детей, живущих с ВИЧ, в том числе: оптимальный режим профилактического лечения ТБ; выгоды от профилактического лечения изониазидом в контексте получения АРТ в зависимости от возраста ребенка; оптимальная продолжительность профилактического лечения изониазидом и других схем профилактики; продолжительность защитного эффекта профилактического лечения ТБ; и отдаленные побочные эффекты, ассоциирующиеся с профилактическим лечением ТБ.
- Влияние АРТ на профилактику ТБ у детей, живущих с ВИЧ.
- Оптимальный клинический алгоритм ТБ для совершенствования скрининга и диагностики ТБ у детей на фоне ВИЧ-инфекции и без нее.
- Фармакокинетические исследования противотуберкулезных и АРВ-препаратов у детей для оценки влияния возраста, состояния питания и ВИЧ-инфекции на концентрации препаратов и клинические исходы.
- Соответствующие педиатрические лекарственные формы и педиатрическая фармакология существующих противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда и АРВ-препаратов.
- Оптимальные схемы АРТ и сроки начала АРТ у детей, живущих с ВИЧ и получающих лечение по поводу ТБ.
- Эффективность и безопасность недавно разработанных и принципиально новых лекарственных средств для лечения лекарственно-устойчивого ТБ на фоне приема АРВ-препаратов у детей, живущих с ВИЧ.
- Более глубокое понимание проблемы и усовершенствование руководства по диагностике и ведению ТБ-ВСВИ (включая БЦЖ-ассоциированный ВСВИ), у детей, живущих с ВИЧ.

5.2 Коинфекция ТБ и ВИЧ у матери и передача от матери ребенку

ТБ и ВИЧ-инфекция являются независимыми факторами риска материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов, а при их сочетании обладают более выраженным воздействием на исходы у матери и ребенка (210). Проспективные исследования в Южной Африке показали, что частота активной формы ТБ у беременных женщин, живущих с ВИЧ, в 10 раз выше (7,75/1000), чем у не инфицированных (0,73/1000) (211). В исследованиях, проведенных в Южной Африке и Индии с участием беременных женщин, живущих с ВИЧ, обнаружено, что распространенность недиагностированного ТБ в этой группе колеблется от 1,5% до 11% (212-213). По данным нескольких исследований, диагноз ТБ у матери становился очевидным после его постановки у младенца (214-215).

Прослеживалась прямая связь между ВИЧ-ассоциированным ТБ и повышенной материнской смертностью. В проспективном исследовании в Южной Африке показатели материнской смертности составляли 121,7/1000 живорождений среди матерей, живущих с ВИЧ и ТБ, по сравнению с 38,5/1000 среди матерей с диагнозом ТБ, но не инфицированных ВИЧ (216). К другим негативным проявлениям у ВИЧ-инфицированных женщин с ТБ относились повышенные показатели госпитализации в дородовом периоде и такие неблагоприятные перинатальные исходы, как недоношенность, задержка внутриутробного развития, низкая масса тела при рождении и перинатальная смертность (217-218). В исследовании, проведенном в Южной Африке, показатель перинатальной смертности, связанной с ТБ у женщин, живущих с ВИЧ, составил 65,2/1000 по сравнению с 0/1000 у не инфицированных ВИЧ (219). В других случаях данные о влиянии ВИЧ-ассоциированного ТБ на акушерские и перинатальные исходы крайне ограничены.

Вертикальная передача ТБ от матери ребенку может происходить внутриутробно и в период родов; считается, что это происходит либо путем гематогенной диссеминации возбудителя, либо путем аспирации и заглатывания инфицированной околоплодной жидкости. Передача ТБ может также наблюдаться в послеродовом периоде в результате вдыхания респираторных капельных частиц или через грудное молоко (220). В исследовании с участием 107 южноафриканских беременных женщин с ТБ, из которых 77% были инфицированы ВИЧ, *M. tuberculosis* была обнаружена в пробах желудочного содержимого или спинномозговой жидкости у 16% новорожденных в первые три недели жизни (219). В одном исследовании с участием 42 ВИЧ-инфицированных беременных женщин с ТБ у 19% новорожденных выявлена приобретенная путем

вертикальной передачи ВИЧ-инфекция, что превышает обычный показатель, составляющий 5–10% (221). Однако для понимания того, ухудшает ли беременность течение ТБ у женщин, живущих с ВИЧ, данных слишком мало или они противоречивы (210).

Высокий уровень заболеваемости ТБ у матери в послеродовом периоде (5,0/100 человеко-лет, 95% ДИ: 3,2-7,4) был зарегистрирован в когортном исследовании, проведенном в Индии среди живущих с ВИЧ женщин, которых наблюдали в течение года после родов (222). Отмечалась более высокая вероятность передачи ВИЧ новорожденным от матерей с ТБ в послеродовом периоде по сравнению с матерями без ТБ (соответственно 37,5% и 9,1% ВИЧ-инфицированных детей к первому году жизни, $P < 0,001$). У младенцев, матери которых болеют ТБ в послеродовом периоде, также был повышен риск смерти (отношение коэффициентов заболеваемости 3,4, 95% ДИ: 1,2-10,6).

Более активное выявление случаев ТБ, предоставление профилактического лечения изониазидом или своевременное и эффективное лечение ТБ у беременных женщин, живущих с ВИЧ, – все эти мероприятия играют ключевую роль в снижении материнской и перинатальной смертности, но их осуществление по-прежнему является сложной задачей. В настоящее время проводятся фармакокинетические исследования комбинированного использования противотуберкулезных и АРВ-препаратов во время беременности.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Понимание важнейших иммунологических изменений, происходящих во время беременности, которые могут негативно повлиять на уровень риска, постановку диагноза, вероятность передачи и лечение ТБ у матери.
- Оценка двойного воздействия ВИЧ-инфекции и ТБ на вертикальную передачу ВИЧ и ТБ от матери ребенку, а также на исходы у матери и новорожденного.
- Значение туберкулиновой кожной пробы, тестов IGRA, бактериоскопии мазка мокроты и рентгенологических исследований органов грудной клетки для скрининга на латентную инфекцию *M. tuberculosis* в период беременности.
- Наиболее эффективные стратегии скрининга на латентную инфекцию *M. tuberculosis* у беременных женщин, живущих с ВИЧ, при высоком бремени ТБ и ВИЧ-инфекции.

- Оптимальные сроки (дородовый период по сравнению с послеродовым) для профилактического лечения ТБ.
- Изучение безопасности, результативности и экономической эффективности профилактического лечения изониазидом и краткосрочных схем лечения несколькими препаратами в период беременности в рамках тщательно спланированных РКИ.
- Наиболее эффективные стратегии для выявления активного ТБ у беременных женщин, живущих с ВИЧ.
- Влияние АРТ на профилактику вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку и на эпидемиологию ТБ у матери и ребенка.
- Безопасность, переносимость, фармакокинетика и лекарственные взаимодействия недавно разработанных и принципиально новых противотуберкулезных препаратов у беременных женщин и ухаживающих за детьми матерей.

5.3 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к проблеме коинфекции ТБ и ВИЧ у матери и ребенка

НАУЧНЫЙ ВОПРОС	БАЛЛЫ
Какие клинические алгоритмы и диагностические методы являются наиболее подходящими для совершенствования скрининга и диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей, включая диагностику БЦЖ-связанного ТБ, ТБ-ВСВИ и лекарственно-устойчивого ТБ?	8,7
Как влияет АРТ на профилактику ТБ у детей?	8,7
Что представляет собой оптимальная схема АРТ для использования в комбинации со схемами лечения ТБ на основе рифампицина у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей, и каковы оптимальные сроки для начала АРТ у детей, получающих лечение по поводу ТБ?	8,7
Каковы фармакокинетические характеристики и механизмы взаимодействия АРВ-препаратов и противотуберкулезных препаратов (включая рифабутин и новые противотуберкулезные препараты) у детей, и как на них влияет возраст, состояние питания и наличие ВИЧ-инфекции?	8,4
Каковы глобальное и региональное бремя и динамика ТБ в детском возрасте и как на это влияет ВИЧ-инфекция?	8,2
Каковы параметры безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственного взаимодействия недавно разработанных и принципиально новых противотуберкулезных препаратов при использовании у беременных женщин и ухаживающих за детьми матерей?	8,0
Как влияет профилактическое лечение исключительно изониазидом или в сочетании с АРТ на исходы у матери и ребенка?	7,8
Каковы оптимальные сроки для проведения профилактического лечения у беременных женщин и ухаживающих за детьми матерей (в дородовом периоде по сравнению с послеродовым)?	7,5
Как влияет АРТ, которая назначается для профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку, на вероятность передачи ТБ матери и ребенку и на эпидемиологию ТБ?	7,2
В чем проявляется клиническое и иммунологическое двойное воздействие ВИЧ-инфекции и ТБ на вертикальную передачу ВИЧ и ТБ от матери ребенку и на исходы у матерей и в перинатальном периоде?	7,2
Какое значение имеет повышение эффективности и безопасности вакцины БЦЖ у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей (в том числе отсрочка вакцинации БЦЖ до выяснения ВИЧ-статуса) и наиболее подходящая для этого стратегия?	6,7
Какова роль вакцины БЦЖ в профилактике ТБ у ВИЧ-инфицированных детей грудного возраста?	6,3

ГЛАВА 6: ИНТЕГРИРОВАННЫЕ СЛУЖБЫ ПО БОРЬБЕ С ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Проведение совместных мероприятий по противодействию ТБ/ВИЧ требует разумной политики и такой программной деятельности, которая в полной мере учитывает специфику местных условий, эпидемиологию ТБ и ВИЧ-инфекции, состояние систем здравоохранения и инфраструктуры, которые будут определять модели предоставления услуг. В области ВИЧ-инфекции и ТБ культурные и системные различия между поставщиками услуг и заинтересованными кругами, а также операционные трудности проведения эффективных, отвечающих требованиям вмешательств, негативно повлияли на осуществление или расширение масштабов совместных действий по борьбе с ТБ/ВИЧ. В этой главе рассматриваются научные вопросы, решение которых может способствовать более широкому внедрению в практику и расширению масштабов совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ путем использования эффективных моделей предоставления услуг, включая мероприятия на уровне общины.

6.1 Организация работы служб по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией

Неизвестно, какая модель совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ является наиболее удачной. Однако в нескольких странах уже внедрены в практику различные модели сотрудничества между программами помощи больным ТБ и ВИЧ-инфекцией. В Индии, Малави и Мозамбике услуги по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией предоставляются отдельно на фоне укрепления механизма взаимного направления пациентов (223-225). В Руанде и Танзании практикуется частичная интеграция, например, профилактика котримоксазолом и предоставление АРТ обеспечиваются в противотуберкулезных учреждениях, а скрининг на ТБ и лечение ТБ под непосредственным наблюдением проводится на базе ВИЧ-сервисных учреждений (226-227). Полностью интегрированные модели "центра комплексного обслуживания" для ВИЧ-инфицированных больных ТБ были реализованы в Малави и Южной Африке (228-229). Вместе с тем, каждая модель имеет свои достоинства и недостатки.

Укрепление механизма взаимного направления между службами по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией способствовало уточнению ВИЧ-статуса у больных ТБ, предоставлению профилактического лечения котримоксазолом ВИЧ-инфицированным больным ТБ, а также проведению скрининга на ТБ и диагностику ТБ у людей, живущих с ВИЧ.

В Малави доля больных ТБ, прошедших тестирование на ВИЧ, увеличилась с 8 до 26% за период 2002-2004 гг. и до 86% в 2007 г. (230). Более 95% лиц с положительными результатами тестирования на ВИЧ получали

профилактическое лечение котримоксазолом (228). В Индии, система взаимного направления между центрами добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ и противотуберкулезными службами позволила диагностировать ТБ у 83 из 336 пациентов (29%); у этих пациентов ТБ был заподозрен в центре, предлагающем услуги по добровольному консультированию и тестированию на ВИЧ, а затем они были направлены в противотуберкулезную службу (225). Однако объем взаимных направлений остается недостаточным для адекватного противодействия ТБ и ВИЧ-инфекции.

Часто отмечают неудачные попытки организации последующего наблюдения между службами борьбы с ТБ и ВИЧ-инфекцией. В штате Тамилнад (Индия) не явились по назначению до 17% (177/1065) ВИЧ-инфицированных лиц с подозрением на ТБ, которые были направлены в лабораторию для проведения микроскопии (231). В Камбодже обращаемость по поводу тестирования на ВИЧ уменьшилась вдвое после того, как больным ТБ надо было тратить на дорогу более 15 минут, чтобы добраться до центров консультирования и тестирования на ВИЧ, по сравнению с обследованием на ВИЧ на месте (ОР 0,6, 95% ДИ: 0,5-0,7) (232). Некоторые центры предоставляют пациенту сопровождение. В Мозамбике пациентов, которые направляются из одной службы в другую, сопровождает участковая медсестра по ТБ/ВИЧ. В некоторых районах Индии пациента сопровождает лицо, оказывающее поддержку в лечении под непосредственным наблюдением. Благодаря этим усилиям удалось заметно уменьшить число пациентов, потерянных для последующего наблюдения (224, 233). Однако в Кении необходимость направлять больных ТБ в службу тестирования на ВИЧ или лечения ВИЧ-инфекции воспринималась как препятствие на пути реализации совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ. Обращаемость по поводу обследования на ВИЧ и профилактического лечения котримоксазолом повысилась, как только сотрудники противотуберкулезной службы стали оказывать эти услуги на месте (234).

В Мозамбике пациенты с ТБ, оказавшиеся ВИЧ-инфицированными, были направлены в службы предоставления АРТ, причем 68% (15/22) из них были сразу же включены в группу лечения АРВ-препаратами (224). Данные, поступившие из семи африканских стран и Мьянмы, свидетельствовали о том, что в этих странах на каждое учреждение, предоставляющее АРТ, приходилось пять учреждений по лечению ТБ. Эти цифры могут служить объяснением низкого уровня востребованности АРТ среди ВИЧ-инфицированных больных ТБ; они говорят о необходимости оказания совместных услуг по лечению ТБ и предоставлению АРТ на базе одного и того же учреждения (230).

Частичная интеграция служб борьбы с ТБ/ВИЧ была реализована в сельских районах Руанды, где по инициативе поставщиков услуг стало проводиться консультирование и тестирование на ВИЧ больных ТБ и было внедрено в практику типовое анкетирование при скрининге на ТБ госпитализированных больных и ВИЧ-инфицированных амбулаторных пациентов. Доля больных ТБ, обследованных на ВИЧ, возросла с 82% в 2004–2005 гг. до 93% в 2005–2006 гг. ($P < 0,001$) (226). Аналогичные результаты получены в Танзании и Таиланде, когда противотуберкулезные службы стали оказывать услуги по консультированию и тестированию на ВИЧ, а также оказанию помощи и предоставлению лечения при ВИЧ-инфекции. Помимо этого, система скрининга на ТБ была внедрена в работу центров по предоставлению помощи и лечения ВИЧ-инфицированным (227, 235). Проведенное в Демократической Республике Конго качественное исследование показало, что 96% медработников и 99% больных ТБ отдают предпочтение тестированию на ВИЧ в рамках рутинного предоставления услуг при ТБ, по сравнению с системой направления больных в центр добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ (236).

Вместе с тем, частичная интеграция может стать дополнительным бременем для уже работающих на пределе медработников. Нехватка персонала, специально обученного предоставлению помощи и лечения ВИЧ-инфицированным пациентам, вызвала озабоченность в Танзании, а программа в Руанде потребовала найма на работу дополнительного числа сотрудников.

В качестве иллюстрации полной интеграции в 2006 г. в Южной Африке был реализован принцип “центра комплексного обслуживания” для ВИЧ-инфицированных больных ТБ. Благодаря такой форме обслуживания 87% (765/881) пациентов с ТБ прошли тестирование на ВИЧ, 98% ВИЧ-инфицированных больных ТБ получили профилактическое лечение котримоксазолом и 73% ВИЧ-инфицированных больных ТБ получили АРТ (237). В отличие от этого, хотя 92% больных ТБ в Малави, посещающих первую многопрофильную клинику в Лилонгве, прошли тестирование на ВИЧ, только у 36% (300/830) пациентов с сочетанной инфекцией, соответствующих критериям назначения АРТ, начато лечение АРВ-препаратами (229). Нежелание пациентов получать двойную терапию и страх перед побочными эффектами были причиной недостаточного использования АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ТБ, отвечающих установленным критериям.

Полученный опыт выдвинул на передний план ряд проблем в осуществлении совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ, включая ограниченность рабочих

помещений и дефицит квалифицированных кадров, а также необходимость в тщательном инфекционном контроле и мерах по защите персонала, чувствительных методах скрининга на ТБ, усиленных и гибких системах взаимного направления между противотуберкулезными службами и ВИЧ-сервисными центрами в период и после завершения лечения ТБ, а также в комплексных системах мониторинга и отчетности (224, 226–227, 229, 237).

Еще одной серьезной проблемой осуществления совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ является наращивание потенциала лабораторий в условиях ограниченных ресурсов. Лабораторный потенциал необходим для использования имеющихся тестов, которые могут значительно улучшать показатели выявляемости ТБ, и внедрения портативных тест-систем для исследования на месте, как только они становятся доступными (77). В одном операционном исследовании в сельской местности Южной Африки оценивали комплексное лечение ТБ и ВИЧ-инфекции на дому. Обнаружено, что большинство смертей среди ВИЧ-инфицированных больных ТБ (10/13) приходилось на пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ (163). Чтобы не допустить дальнейшего распространения лекарственно-устойчивого ТБ, крайне важно внедрять более быстрые и простые технологии определения лекарственной чувствительности, которые позволят выявлять МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в течение нескольких дней, а не недель (154).

Необходимы дальнейшие операционные исследования для определения, как наилучшим образом связать службы по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией, а также где и как лучше всего предоставлять АРТ ВИЧ-инфицированным больным ТБ в большем объеме.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Наиболее удачная модель организации медобслуживания, включая ее экономическую эффективность, для проведения совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ на уровне сектора здравоохранения.
- Соответствующее обеспечение ресурсами, включая кадровое обеспечение, для организации лечения ТБ и ВИЧ-инфекции на базе разных учреждений.
- Определение трудностей в отношении доступа к АРТ, с которыми сталкиваются ВИЧ-инфицированные больные ТБ.
- Наиболее подходящие лечебно-профилактические учреждения для проведения АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ТБ.

- Оптимальные модели, позволяющие эффективно привлекать и удерживать больных ТБ в программах предоставления АРТ.
- Причины того, почему ВИЧ-инфицированные больные ТБ посещают или не посещают лечебно-профилактические учреждения, и почему медработники настаивают или не настаивают на проведении обследования на ТБ в комплексных службах.
- Операционные модели для интеграции программ лечения ТБ и АРТ, включая программы на уровне сектора здравоохранения и общины.
- Операционные модели для улучшения и расширения потенциала лабораторных исследований, включая внедрение новых методов диагностики ТБ и улучшения диагностики на всех уровнях оказания помощи.

6.2 Меры вмешательства на уровне общины

Высокие уровни недиагностированного ТБ в сообществах могут определять динамику эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции на уровне общины (238). Одномоментное поперечное обследование среди получающих патронажную помощь в Камбодже выявило распространенность ТБ легких в пределах 12% (54/441) при отношении невыявленных и выявленных случаев ТБ три к одному (54). В одной из общин Южной Африки с высоким уровнем ВИЧ-инфекции показатели распространенности недиагностированного ТБ легких с положительным мазком мокроты составили 2837/100 000 среди людей, живущих с ВИЧ, и 175/100 000 среди не инфицированных ВИЧ индивидов (66). Показатели распространенности ТБ в двух общинах Замбии (сельской и городской) составляли 650/100 000 и 1200/100 000, а показатели регистрации случаев ТБ - 275/100 000 и 438/100 000, соответственно (57).

Люди, живущие с ВИЧ, с меньшей вероятностью являются источником передачи ТБ своим близким контактам по сравнению с людьми, не инфицированными ВИЧ (239-240). Хотя люди, живущие с ВИЧ, относятся к группе тех, кто подвержен наибольшему риску развития ТБ, в большинстве случаев передача ТБ может быть связана с не инфицированными ВИЧ лицами (241). Следовательно, необходимы такие меры вмешательства по борьбе с ТБ на уровне общины, как активное выявление случаев недиагностированного ТБ, лечение латентной инфекции *M. tuberculosis* и оказание эффективной помощи при ТБ, и они должны охватывать не инфицированных ВИЧ индивидов (238). Математические модели показывают,

что меры по более активному выявлению случаев ТБ и лечению заразных больных ТБ представляются наиболее результативными и экономически эффективными вмешательствами в борьбе с ТБ (242-243).

Накоплены документальные свидетельства проведения целенаправленных вмешательств на уровне общины. Например, на Аляске в эпоху до появления ВИЧ профилактическое лечение изониазидом местного населения позволило снизить вероятность распространения ТБ и уровень заболеваемости на 59% (244). Таким же образом, в Бразилии профилактическое лечение изониазидом доказало свою эффективность у людей, живущих с ВИЧ и регулярно обследуемых на ТБ в государственных клиниках первичного звена (39).

Проект "Лечение ТБ на уровне общины в Африке", осуществлявшийся в шести африканских странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ, расположенных к югу от Сахары, показал, что фтизиатрическая помощь на уровне общины, которую оказывают медработники низшего звена, народные целители или лица, обеспечивающие уход, была результативной, экономически эффективной, доступной по цене и приемлемой (245-250).

В настоящее время в районах с высоким уровнем распространенности ВИЧ проводится несколько кластерных рандомизированных исследований, целью которых является оценка различных стратегий более активного выявления случаев ТБ (наряду с другими вмешательствами, включая осуществимость профилактического лечения изониазидом среди местного населения в целом и его воздействие на заболеваемость ТБ) (251-252).

Лечение МЛУ-ТБ на уровне общины считалось успешным в Перу на том основании, что у 83% из 66 больных МЛУ-ТБ, проходивших амбулаторное лечение, по истечении четырех месяцев терапии произошла негативация мазка по результатам посева и бактериоскопии мазка (253). Показатель смертности в период лечения составил 8% (5/66), и лишь у одного пациента сохранялся положительный результат посева мокроты после шести месяцев лечения. Высокие показатели излечения также наблюдались среди детей с диагнозом МЛУ-ТБ, пролеченных в условиях общины (209). Принимая во внимание риск внутрибольничной передачи лекарственно-устойчивого ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, высокую стоимость и затрудненный доступ к стационарному лечению, а также низкий уровень приемлемости принудительной госпитализации, необходимо в срочном порядке создать условия для лечения МЛУ-ТБ на уровне общины (168).

Однако риск передачи МЛУ-ТБ в домашних хозяйствах (даже после начала лечения источника инфекции) для людей с ВИЧ-инфекцией или без нее остается неизвестным. Соответствующая тактика ведения контактов больных лекарственно-устойчивым ТБ также неизвестна (158). Необходимы надлежащие меры по контролю за распространением инфекции для защиты контактов и местного населения в целом, однако конкретные последствия таких общественных инициатив по профилактике ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, неизвестны.

Программы противотуберкулезной работы должны носить комплексный характер и включать мероприятия, ориентированные на снижение факторов риска развития ТБ, например, на профилактику и лечение ВИЧ-инфекции (254-255). Математическая модель всеобщего тестирования на ВИЧ с немедленным началом АРТ показала, что уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности от нее может быть снижен в ближайшие 10 лет до менее одного случая на 1000 населения благодаря своевременному предоставлению АРТ всем, кто в ней нуждается. При достижении такого результата возможно снижение заболеваемости ТБ (256). Однако другие модели показали, что для значительного снижения числа случаев ТБ и смертности от него, возможно, необходимы дополнительные факторы. К этим факторам следует отнести раннее начало АРТ при ВИЧ-инфекции, высокие уровни охвата населения АРТ ($\geq 75\%$) и высокие показатели приверженности лечению (100%) (36-37, 243). Массовые мероприятия среди местного населения необходимо оценить по критериям результативности, осуществимости, приемлемости и экономической эффективности, а также с учетом соответствующих этических аспектов прежде чем рекомендовать их внедрение в полном объеме.

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Мероприятия на уровне общины, в том числе организация ухода за больными в семье, и оптимальный подход к осуществлению этих мероприятий для значительного снижения уровня распространенности ТБ в сообществах, сильно пострадавших от ВИЧ.
- Воздействие совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ, проводимых на уровне общины, на передачу ТБ и ВИЧ-инфекции.
- Экономическая эффективность совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ, проводимых на уровне общины.
- Результативность, осуществимость и приемлемость моделей лечения и ведения МЛУ-

ТБ, ориентированных на общину, по сравнению с моделями, ориентированными на стационарную помощь, и последствия реализации этих моделей для людей, живущих с ВИЧ.

- Риск передачи МЛУ-ТБ для инфицированных и не инфицированных ВИЧ членов семьи при бытовых контактах после начала лечения и выписки больного из стационара.
- Эффективность, осуществимость и приемлемость массовых или адресных мероприятий по профилактике ТБ и ВИЧ-инфекции и другим видам помощи в условиях высокой распространенности ВИЧ.
- Наилучшие виды практической деятельности научных партнерств в общинах, в частности направленной на то, как привлечь сообщества для получения более высоких результатов научных исследований.
- Лучшие виды пропагандистской деятельности, направленной на повышение осведомленности и мобилизации участия общин, а также принятие правительствами соответствующей политики для эффективного противодействия двойной эпидемии ТБ/ВИЧ.

6.3 ВИЧ-ассоциированный ТБ у особых групп населения

Совместные мероприятия по борьбе с ТБ/ВИЧ должны также проводиться среди групп населения, подверженных наибольшему риску (то есть среди потребителей наркотиков, мужчин, имеющих секс с мужчинами, работников коммерческого секса, как женщин, так и мужчин), и среди лиц, находящихся в местах массового скопления людей, например, среди заключенных, внутриперемещенных лиц и беженцев. Во многих странах люди, входящие в группу наибольшего риска, и те, кто проживает в местах массового скопления людей, подвержены более высокому риску ТБ (в том числе МЛУ-ТБ), ВИЧ-инфекции и наркомании (257-258). Эта ситуация, как правило, ухудшается из-за скученности проживания, неудовлетворительного питания и других сопутствующих состояний. Кроме того, эпидемия наркомании тесно связана с эпидемиями ВИЧ-инфекции и ТБ. В ряде регионов мира инъекционное потребление наркотиков является основным путем передачи ВИЧ. У потребителей наркотиков также повышен риск ТБ независимо от того, инфицированы они ВИЧ или нет (259).

ВОЗ в сотрудничестве с Объединенной программой Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу

(ЮНЭЙДС) и Управлением Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности разработала руководящие принципы сотрудничества служб по борьбе с ТБ/ВИЧ для оказания помощи потребителям инъекционных и других наркотиков и определила соответствующие вопросы, заслуживающие дальнейшего изучения (259).

Обнаруженные пробелы в знаниях:

- Наиболее удачные модели организации совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ для групп наибольшего риска и особых контингентов в регионах с разной эпидемиологией ТБ и ВИЧ-инфекции и состоянием эпидемий.

- Наиболее удачные модели организации совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ в контексте программы снижения вреда, включая опиоидную заместительную терапию.
- Фактические данные о безопасном использовании АРТ среди потребителей инъекционных наркотиков, живущих с ВИЧ и коинфекцией ТБ, в частности среди лиц с сочетанной инфекцией гепатита В или С.

6.4 Приоритетные научные вопросы, относящиеся к интеграции служб по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией

НАУЧНЫЙ ВОПРОС	БАЛЛЫ
Что представляют собой наиболее удачные стратегии и оптимальные модели интеграции и организации совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ, включая предоставление АРТ ВИЧ-инфицированным больным ТБ (взрослым, детям и членам семьи) на уровне общины и сектора здравоохранения ?	10
Что представляют собой наиболее удачные операционные модели для укрепления и расширения потенциала лабораторий, в том числе для внедрения новых методов диагностики ТБ и определения лекарственной чувствительности, а также для совершенствования диагностики ТБ на всех уровнях оказания помощи?	9,0
Какие препятствия (с точки зрения пациентов и медработников) стоят на пути организации помощи людям, живущим с ВИЧ (взрослым, детям и семьям), доступа к помощи при ВИЧ-инфекции и ТБ и доступа к АРТ для лиц с коинфекцией ТБ, и пути их преодоления?	8,7
Что представляют собой наиболее удачные модели участия общины (эффективные, осуществимые, приемлемые и устойчивые) для более активного выявления случаев ТБ и раннего обнаружения ВИЧ в целях сокращения отсрочки начала лечения ТБ и ВИЧ-инфекции, и их влияние на уменьшение вероятности передачи ТБ и ВИЧ?	8,6
Что представляют собой наиболее удачные модели, позволяющие эффективно рекрутировать и удерживать больных ТБ в рамках программ предоставления АРТ?	8,6
В чем заключаются наиболее удачные стратегии, способствующие расширению масштабов интегрированного скрининга на ВИЧ-инфекцию и ТБ среди семейных контактов ВИЧ-инфицированных больных ТБ?	8,6
Какова результативность, осуществимость и приемлемость реализуемых на уровне общины моделей лечения и ведения МЛУ-ТБ, и как они влияют на передачу M. tuberculosis (особенно среди людей, живущих с ВИЧ), а также на распределение ресурсов?	8,4
Какова эффективность, осуществимость и приемлемость массовых или адресных вмешательств на уровне общины по профилактике и лечению ТБ и ВИЧ-инфекции в условиях высокой распространенности ВИЧ?	7,6
Какова экономическая эффективность совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ, осуществляемых на уровне общины и на уровне лечебных учреждений?	7,6
Что представляют собой наиболее удачные модели организации совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ среди подверженных наибольшему риску и особых групп населения во всех регионах с разной эпидемиологией ТБ и ВИЧ-инфекции и разным состоянием эпидемии?	7,4
Каков уровень семейного риска передачи МЛУ-ТБ для инфицированных и не инфицированных ВИЧ членов семьи после начала лечения и выписки больных из стационара?	7,3
Каков относительный вклад передачи чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя ТБ на уровне общины по сравнению с передачей в лечебном учреждении?	7,1
Как улучшить системы рутинного эпиднадзора, мониторинга и оценки, чтобы в рамках программ можно было определять степень приоритетности профилактики ТБ на уровне общины и клинического учреждения?	7,0

БИБЛИОГРАФИЯ

- 1 UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Stop TB Partnership. *TB/HIV research priorities in resource-limited settings : report of an expert consultation, 14-15 February 2005, Geneva, Switzerland*. Geneva, World Health Organization, 2005. http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTML_TB_2005.355.pdf
- 2 Rudan I, El Arifeen S, Black RE et al. Childhood pneumonia and diarrhoea: setting our priorities right. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(1):56-61.
- 3 ВОЗ. Промежуточная политика сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Женева, Швейцария, Всемирная организация здравоохранения, 2004. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTML_TB_2004.330_rus.pdf
- 4 Akolo C, Adetifa I, Shepperd S et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD000171.
- 5 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (1):CD000171.
- 6 Gao XF, Wang L, Liu GJ et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(10):1080-1090.
- 7 Martinson N, Barnes G., Msandiwa R., Gray G., McIntyre J., Hausler H., Ram M., Chaisson R. *Novel Regimens for Treating Latent TB in HIV-infected Adults in South Africa: A Randomized Clinical Trial*. Montreal, Canada, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/36768.htm>
- 8 Menzies D, Long R, Trajman A et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149(10):689-697.
- 9 Johnson JL, Okwera A, Hom DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*, 2001, 15(16):2137-2147.
- 10 Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*, 1998, 12(18):2447-2457.
- 11 Quigley MA, Mwinga A, Hosp M et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS*, 2001, 15(2):215-222.
- 12 Lambert ML, Hasker E, Van Deun A et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(5):282-287.
- 13 Korenromp EL, Scano F, Williams BG et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(1):101-112.
- 14 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, 358(9294):1687-1693.
- 15 Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS*, 2003, 17(14):2063-2070.
- 16 Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356(9240):1470-1474.
- 17 Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(5):744-751.
- 18 van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24(7):1051-1055.
- 19 WHO. *Report of a "Lessons Learnt" Workshop on the six ProTEST Pilot Projects in Malawi, South Africa and Zambia*. Geneva, World Health Organization, 2004. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTML_TB_2004.336.pdf
- 20 Joshi R, Reingold AL, Menzies D et al. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*, 2006, 3(12):e494.
- 21 Escombe AR, Moore DA, Gilman RH et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med*, 2008, 5(9):e188.

- 22 WHO. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Geneva, World Health Organization, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf
- 23 Moro ML, Errante I, Infuso A et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(1):61-68.
- 24 Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F et al. Preventing tuberculosis among health workers in Malawi. *Bull World Health Organ*, 2002, 80(7):526-531.
- 25 Yanai H, Limpakarnjanarat K, Uthaiworavit W et al. Risk of Mycobacterium tuberculosis infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(1):36-45.
- 26 Escombe AR, Oeser CC, Gilman RH et al. Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PLoS Med*, 2007, 4(2):e68.
- 27 Escombe AR, Moore DA, Gilman RH et al. Upper-room ultraviolet light and negative air ionization to prevent tuberculosis transmission. *PLoS Med*, 2009, 6(3):e43.
- 28 Basu S, Andrews JR, Poolman EM et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modelling study. *Lancet*, 2007, 370(9597):1500-1507.
- 29 Lawn SD, Kranzer K, Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clin Chest Med*, 2009, 30(4):685-699, viii.
- 30 Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002, 359(9323):2059-2064.
- 31 Miranda A, Morgan M, Jamal L et al. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995-2001. *PLoS One*, 2007, 2(9):e826.
- 32 Middelkoop K, Wood R, Myer L, Sebastian, E., Bekker, L.G. Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a HIV prevalence community? *Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a HIV prevalence community?* City, 2009 <http://www.ias2009.org/pag/PDF/2932.pdf>
- 33 Lawn SD, Myer L, Bekker LG et al. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS*, 2006, 20(12):1605-1612.
- 34 Lawn SD, Wood R. Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(12):1783-1786.
- 35 Lawn SD, Myer L, Edwards D et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2009, 23(13):1717-1725.
- 36 Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science*, 2003, 301(5639):1535-1537.
- 37 Atun RA, Lebcir RM, Drobniowski F et al. High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis: system dynamics simulation. *Int J STD AIDS*, 2007, 18(4):267-273.
- 38 Golub JE, Durovni B, King BS et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2008, 22(18):2527-2533.
- 39 Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, 21(11):1441-1448.
- 40 Golub JE, Pronyk P, Mohapi L et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*, 2009, 23(5):631-636.
- 41 Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009.

- 42 Senior K. Moving closer to a new tuberculosis vaccine. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9:146.
- 43 von Reyn CF. *The DarDar prime-boost TB vaccine trial in HIV infection: final results*. Paris, France, 2008.
- 44 Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(12):761-776.
- 45 WHO. *New Laboratory Diagnostic Tools for Tuberculosis Control*. Geneva, World Health Organization 2008.
- 46 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*, 2008, 149(3):177-184.
- 47 Karam F, Mbow F, Fletcher H et al. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS One*, 2008, 3(1):e1441.
- 48 Raby E, Moyo M, Devendra A et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One*, 2008, 3(6):e2489.
- 49 Mandalakas AM, Hesseling AC, Chegou NN et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(4):417-423.
- 50 Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):956-973.
- 51 Pai M, Dheda K, Cunningham J et al. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(6):428-438.
- 52 Day JH, Charalambous S, Fielding KL et al. Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(5):523-529.
- 53 Mohammed A, Ehrlich R, Wood R et al. Screening for tuberculosis in adults with advanced HIV infection prior to preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6):792-795.
- 54 Kimerling ME, Schuchter J, Chanthol E et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(11):988-994.
- 55 Chheng P, Tamhane A, Natpratan C et al. Pulmonary tuberculosis among patients visiting a voluntary confidential counseling and testing center, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(3 Suppl 1):54-62.
- 56 Shah S, Demissie M, Lambert L et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-Infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(5):537-545.
- 57 Ayles H, Schaap A, Nota A et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5602.
- 58 Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*, 2010, 362(8):707-716.
- 59 Tamhane A, Chheng P, Dobbs T et al. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(3):347-354.
- 60 Mosimaneotsile B, Talbot EA, Moeti TL et al. Value of chest radiography in a tuberculosis prevention programme for HIV-infected people, Botswana. *Lancet*, 2003, 362(9395):1551-1552.
- 61 Palmieri F, Girardi E, Pellicelli AM et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients presenting with normal chest radiograph and negative sputum smear. *Infection*, 2002, 30(2):68-74.
- 62 Aderaye G, Bruchfeld J, Assefa G et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, *M. tuberculosis* Load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa. *Infection*, 2004, 32(6):333-338.

- 63 Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, Okwera A, Whalen C, Mugerwa R, Havlir D, Charlebois E. *Significant variation in radiographic presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata*. Cape Town, South Africa, 2009. <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=1665>
- 64 Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*, 2009, 23(14):1875-1880.
- 65 Mtei L, Matee M, Herfort O et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(10):1500-1507.
- 66 Wood R, Middelkoop K, Myer L et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(1):87-93.
- 67 Steingart KR, Ng V, Henry M et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(10):664-674.
- 68 Getahun H, Harrington M, O'Brien R et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 2007, 369(9578):2042-2049.
- 69 Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(9):1135-1142.
- 70 Gebre-Selassie S. Evaluation of the concentration sputum smear technique for the laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Trop Doct*, 2003, 33(3):160-162.
- 71 Yassin MA, Cuevas LE, Gebrexabher H et al. Efficacy and safety of short-term bleach digestion of sputum in case-finding for pulmonary tuberculosis in Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(7):678-683.
- 72 Bonnet M, Ramsay A, Githui W et al. Bleach sedimentation: an opportunity to optimize smear microscopy for tuberculosis diagnosis in settings of high prevalence of HIV. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(11):1710-1716.
- 73 Ramsay A, Yassin M.A., Cambanis A, Hirao S, Almotawa A, Gammo M, Lawson L, Arbide I, Al-Aghbari N, Al-Sonboli N, Sherchand J.B., Gauchun P, Cuevas L.E. Front-Loading Sputum Microscopy Services: An Opportunity to Optimise smear-Based Case Detection of Tuberculosis in High Prevalence Countries. *Journal of Tropical Medicine*, 2009, 2009. <http://www.hindawi.com/journals/jtm/2009/398767.html>
- 74 Steingart KR, Henry M, Ng V et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(9):570-581.
- 75 Kivihya-Ndugga LE, van Cleeff MR, Githui WA et al. A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(12):1163-1171.
- 76 Prasanthi K, Kumari AR. Efficacy of fluorochrome stain in the diagnosis of pulmonary tuberculosis co-infected with HIV. *Indian J Med Microbiol*, 2005, 23(3):179-181.
- 77 Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(3):173-184.
- 78 Moore DA, Evans CA, Gilman RH et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med*, 2006, 355(15):1539-1550.
- 79 Shiferaw G, Woldeamanuel Y, Gebeyehu M et al. Evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(4):1093-1097.
- 80 Arias M, Mello FC, Pavaon A et al. Clinical evaluation of the microscopic-observation drug-susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(5):674-680.

- 81 Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis*, 2007, 196 Suppl 1:S15-27.
- 82 Flores LL, Pai M, Colford JM, Jr. et al. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol*, 2005, 5:55.
- 83 Ling DI, Flores LL, Riley LW et al. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*, 2008, 3(2):e1536.
- 84 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med*, 2010, 363(11):1005-1015.
- 85 WHO. *Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients at risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) - Policy Statement*. Geneva, World Health Organization, 2008. http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf
- 86 Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(6):1767-1772.
- 87 Steingart KR, Henry M, Laal S et al. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J*, 2007, 83(985):705-712.
- 88 Wallis RS, Doherty TM, Onyebujoh P et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(3):162-172.
- 89 Kappelhoff BS, van Leth F, MacGregor TR et al. Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study. *Antivir Ther*, 2005, 10(1):145-155.
- 90 McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ et al. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*, 2007, 196 Suppl 1:S63-75.
- 91 van Oosterhout JJ, Kumwenda JJ, Beadsworth M et al. Nevirapine-based antiretroviral therapy started early in the course of tuberculosis treatment in adult Malawians. *Antivir Ther*, 2007, 12(4):515-521.
- 92 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(2):253-255.
- 93 Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther*, 2008, 13(4):529-536.
- 94 Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA*, 2008, 300(5):530-539.
- 95 Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *Journal Of the American Medical Association*, 2008, 300(5):530-539.
- 96 Manosuthi W, Tantanathip P, Prasithisirikul W et al. Durability of stavudine, lamivudine and nevirapine among advanced HIV-1 infected patients with/without prior co-administration of rifampicin: a 144-week prospective study. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:136.
- 97 Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36(5):1009-1021.
- 98 Elsherbiny D, Cohen K, Jansson B et al. Population pharmacokinetics of nevirapine in combination with rifampicin-based short course chemotherapy in HIV- and tuberculosis-infected South African patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 65(1):71-80.

- 99 Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42(1):36-41.
- 100 DHHS. *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services*. 2008. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 101 Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41(9):681-690.
- 102 Stohr W, Back D, Dunn D et al. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antiviral Therapy*, 2008, 13(5):675-685.
- 103 Friedland G, Khoo S, Jack C et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58(6):1299-1302.
- 104 Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53(3):863-868.
- 105 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*, 2005, 19(14):1481-1486.
- 106 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(12):1752-1759.
- 107 Shipton LK, Wester CW, Stock S et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(3):360-366.
- 108 Swaminathan S, Padmapriyadarsini, C., Venkatesan, P., Narendran, G., Kumar, R., Iliayas, S., Pooranaganga, D., Dilip, M., Sakthivel, R., Ramachandran, R. *Once-daily Nevirapine vs. Efavirenz in the Treatment of HIV-infected Patients with TB: A randomized Clinical Trial*. Montreal, Canada, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/34360.htm>
- 109 Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:42.
- 110 Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A et al. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Medicine*, 2008, 9(5):294-299.
- 111 Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clinical Drug Investigation*, 2006, 26(8):469-479.
- 112 Ribera E, Azuaje C, Lopez RM et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59(4):690-697.
- 113 Nijland HM, L'Homme R F, Rongen GA et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*, 2008, 22(8):931-935.
- 114 Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 2007, 8(2):131-134.
- 115 Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850-1861.

- 116 Srikantiah P, Walusimbi MN, Kayanja HK et al. Early virological response of zidovudine/lamivudine/abacavir for patients co-infected with HIV and tuberculosis in Uganda. *AIDS*, 2007, 21(14):1972-1974.
- 117 Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4):CD005159.
- 118 Li J, Munsiff SS, Driver CR et al. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(1):83-91.
- 119 CDC. *Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-related Tuberculosis. Rifabutin and Antiretroviral therapy* Atlanta, USA, Centers for Disease Control and Prevention 2009. http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/rifabutin_therapy.htm
- 120 Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(10):1471-1474.
- 121 WHO. *Unedited draft report of the 17th expert committee on the selection and use of essential medicines. 23 to 27 March 2009. Version: 18 May 2009.* Geneva, Switzerland, World Health Organization 2009. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEBuneditedTRS_2009.pdf
- 122 Blanc FX, Havlir DV, Onyebujoh PC et al. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S46-51.
- 123 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(8):697-706.
- 124 Blanc FXS, T.; Laureillard, D.; Borand, L.; Rekacewicz, C.; Nerrienet, E.; Madec, Y.; Marcy, O.; Chan, S.; Prak, N.; Kim, C.; Lak, K.K.; Hak, C.; Dom, B.; Sin, C.I.; Sun, S.; Guillard, B.; Sar, B.; Vong, S.; Fernandez, M.; Fox, L.; Delfraissy, J.F.; Goldfeld, A.E. . *Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis.* Vienna, Austria, 2010. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=644&AID=17091>
- 125 Velasco M, Castilla V, Sanz J et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(2):148-152.
- 126 Westreich D, MacPhail P, Van Rie A et al. Effect of pulmonary tuberculosis on mortality in patients receiving HAART. *AIDS*, 2009, 23(6):707-715.
- 127 Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(6):361-373.
- 128 Meintjes G, Lawn SD, Scano F et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(8):516-523.
- 129 Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, 24(1):103-108.
- 130 Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5):667-676.
- 131 Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(5):667-676.
- 132 Lawn SD, Lipman MC, Easterbrook PJ. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections. *Current Opinion in HIV & AIDS*, 2008, 3(4):425-431.

- 133 Colebunders R, John L, Huyst V et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(9):946-953.
- 134 Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P et al. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(11):1032-1040.
- 135 Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, 175(11):1199-1206.
- 136 Spigelman MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S28-34.
- 137 Diacon AH, Pym A, Grobusch M et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(23):2397-2405.
- 138 Conde MB, Efron A, Loreda C et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*, 2009, 373(9670):1183-1189.
- 139 Getahun H, Havlir D, Granich R et al. Paradigm shift to address drug resistant tuberculosis in people living with HIV needed, and needed now. *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14(4):376-378.
- 140 WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008*. Geneva, Switzerland, World Health Organization 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf
- 141 Frieden TR, Sherman LF, Maw KL et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal Of the American Medical Association*, 1996, 276(15):1229-1235.
- 142 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, 368(9547):1575-1580.
- 143 Wright A, Zignol M, Van Deun A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*, 2009, 373(9678):1861-1873.
- 144 Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(7):756-762.
- 145 Warndorff DK, Yates M, Ngwira B et al. Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986-1998. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(8):752-757.
- 146 Churchyard GJ, Corbett EL, Kleinschmidt I et al. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):433-440.
- 147 Aguiar F, Vieira MA, Staviack A et al. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in an HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(1):54-61.
- 148 Pereira M, Tripathy S, Inamdar V et al. Drug resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India. *Indian J Med Res*, 2005, 121(4):235-239.
- 149 Quy HT, Cobelens FG, Lan NT et al. Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(1):45-51.
- 150 Swaminathan S, Paramasivan CN, Ponnuraja C et al. Anti-tuberculosis drug resistance in patients with HIV and tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(8):896-900.
- 151 Varma JK. Multi-Drug Resistant TB in Thailand: overlapping risk factors, not not independantly associated. *Southeast Asia Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 40; In press.
- 152 Espinal MA, Laserson K, Camacho M et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(10):887-893.

- 153 Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5561.
- 154 Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S86-107.
- 155 Li X, Zhang Y, Shen X et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis among treated patients in Shanghai, China. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195(6):864-869.
- 156 Andrews JR, Gandhi NR, Moodley P et al. Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(11):1582-1589.
- 157 Newton SM, Brent AJ, Anderson S et al. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(8):498-510.
- 158 Cobelens FG, Helder E, Kimerling ME et al. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda. *PLoS Med*, 2008, 5(7):e150.
- 159 Orenstein EW, Basu S, Shah NS et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(3):153-161.
- 160 Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40(7):968-975.
- 161 Leimane V, Riekstina V, Holtz TH et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2005, 365(9456):318-326.
- 162 Kawai V, Soto G, Gilman RH et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 75(6):1027-1033.
- 163 Gandhi NR, Moll AP, Lalloo U et al. Successful integration of tuberculosis and HIV treatment in rural South Africa: the Sizong'oba study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(1):37-43.
- 164 Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S et al. Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11(3):325-330.
- 165 Shah NS, Pratt R, Armstrong L et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *Journal Of the American Medical Association*, 2008, 300(18):2153-2160.
- 166 O'Donnell MR, Padayatchi N, Master I et al. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(7):855-861.
- 167 Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA et al. [Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy]. *Medicina (B Aires)*, 2001, 61(6):810-814.
- 168 Scano F, Vitoria M, Burman W et al. Management of HIV-infected patients with MDR- and XDR-TB in resource-limited settings. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(12):1370-1375.
- 169 Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E et al. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(12 Suppl 3):S501-509.
- 170 Lolekha R, Anuwatnonthakate A, Nateniyom S et al. Childhood TB epidemiology and treatment outcomes in Thailand: a TB active surveillance network, 2004 to 2006. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:94.
- 171 Hesseling AC, Cotton MF, Jennings T et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(1):108-114.
- 172 Moore DP, Madhi, S.A. *Defining the burden of tuberculosis in a cohort of children enrolled in a pneumococcal vaccine trial*. Durban, South Africa, 2008.

- 173 Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM 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(9):1151-1158.
- 174 Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J et al. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21(11):1053-1061.
- 175 Jeena PM, Pillay P, Pillay T et al. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(8):672-678.
- 176 Marais BJ, Graham SM, Cotton MF et al. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S76-85.
- 177 Cotton MF, Schaaf HS, Lottering G et al. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(2):225-227.
- 178 Schaaf HS, Krook S, Hollemans DW et al. Recurrent culture-confirmed tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(8):685-691.
- 179 Elenga N, Kouakoussui KA, Bonard D et al. Diagnosed tuberculosis during the follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire: ANRS 1278 study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(12):1077-1082.
- 180 Gray DM, Zar H, Cotton M. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1):CD006418.
- 181 Zar HJ, Cotton MF, Strauss S et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334(7585):136.
- 182 NIAID. *Anti-TB Drugs Fails to Benefit HIV-Exposed Infants who were Unexposed to TB at Study Enrollment*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2008. http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/isoniazid_trial.htm
- 183 Hesselning AC, Rabie H, Marais BJ et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(4):548-558.
- 184 Hesselning AC, Johnson LF, Jaspan H et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 2009, 87(7):505-511.
- 185 Rabie H, Violar, A., Madhi, S. *Complications of BCG vaccination in HIV-infected and uninfected children: CHER Study* Boston, USA, 2008. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33235.htm>
- 186 Nuttall JJ, Davies MA, Hussey GD et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12(6):e99-105.
- 187 Mansoor N, Scriba TJ, de Kock M et al. HIV-1 infection in infants severely impairs the immune response induced by Bacille Calmette-Guerin vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 199(7):982-990.
- 188 WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, Switzerland, 2006. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
- 189 Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BBMC Infectious Diseases*, 2007, 7:140.
- 190 Swaminathan S, Datta M, Radhamani MP et al. A profile of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in children. *Indian Pediatrics*, 2008, 45(9):743-747.
- 191 Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP et al. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(12):1038-1045.

- 192 Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006, 118(5):e1350-1359.
- 193 Madhi SA, Huebner RE, Doedens L et al. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):448-454.
- 194 Schaaf HS, Geldenduyts A, Gie RP et al. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17(7):599-604.
- 195 Kumar A, Upadhyay S, Kumari G. Clinical Presentation, treatment outcome and survival among the HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Current HIV Research*, 2007, 5(5):499-504.
- 196 Graham SM, Coulter JB, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(1):12-23.
- 197 Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*, 2004, 364(9452):2196-2203.
- 198 Walters E, Cotton MF, Rabie H et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatrics*, 2008, 8:1.
- 199 Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. *BMC Medicine*, 2009, 7:19.
- 200 Edmonds A, Lusiana J, Napravnik S et al. Anti-retroviral therapy reduces incident tuberculosis in HIV-infected children. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38(6):1612-1621.
- 201 Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 47(5):566-569.
- 202 Ren Y, Nuttall JJ, Eley BS et al. Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(5):439-443.
- 203 Martinson NA, Morris L, Gray G et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2007, 44(2):148-153.
- 204 Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(2):135-147.
- 205 NIAID. *Ritonavir-boosted Lopinavir Proves superior to Nevirapine in HIV-Infected Infants Who Received Single-Dose Nevirapine at Birth*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2009. <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2009/P1060.htm>
- 206 Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(1):53-58.
- 207 Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11(4):417-423.
- 208 Soeters M, de Vries AM, Kimpfen JL et al. Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape--the influence of HIV infection and drug resistance. *South African Medical Journal*, 2005, 95(8):602-606.
- 209 Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics*, 2006, 117(6):2022-2029.
- 210 Pillay T, Khan M, Moodley J et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(3):155-165.
- 211 Pillay T, Khan M, Moodley J et al. The increasing burden of tuberculosis in pregnant women, newborns and infants under 6 months of age in Durban, KwaZulu-Natal. *South African Medical Journal*, 2001, 91(11):983-987.

- 212 Kali PB, Gray GE, Violarì A et al. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42(3):379-381.
- 213 Gupta A, Nayak, U., Gupte, N., Garde, L., Patil, S., Bhosale, R., Kakrani, A., Bhore, A., Sastry, G., Bollinger, R. *TB Screening for active Disease among HIV-infected Indian Pregnant Women at Delivery is Feasible and Has Good Negative Predictive Value*. Boston, USA, 2008. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33048.htm>
- 214 Hageman J, Shulman S, Schreiber M et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics*, 1980, 66(6):980-984.
- 215 Pillay T, Adhikari M. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29(2):467-468.
- 216 Khan M, Pillay T, Moodley JM et al. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, 2001, 15(14):1857-1863.
- 217 Jana N, Vasishta K, Jindal SK et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1994, 44(2):119-124.
- 218 Jana N, Vasishta K, Saha SC et al. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(9):645-649.
- 219 Pillay T, Sturm AW, Khan M et al. Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(1):59-69.
- 220 Gupta A. *Mother to child transmission of TB: what do we know?* Cape Town, South Africa 2009. http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/Mother%20to%20child%20transmission%20of%20TB%20what%20do%20we%20know%20by%20Amita%20Gupta,%20India.pdf
- 221 De Cock KM, Fowler MG, Mercier E et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Journal Of the American Medical Association*, 2000, 283(9):1175-1182.
- 222 Gupta A, Nayak U, Ram M et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(2):241-249.
- 223 Chimzizi R, Harries, A., Gausi, F. *Report of a country-wide survey of HIV/AIDS services in Malawi for the year 2004*. Lilongwe, Malawi, National TB Programme, HIV Unit, National AIDS Commission and Centers for Disease Control and Prevention, Ministry of Health, 2005.
- 224 Scardigli A. *Integration between HIV services and TB services: the experience of a rural health centre in Mozambique*. Kampala, Uganda, Abstract 1548, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/18/18_1548_Scardigli.pdf
- 225 Shetty PV, Granich RM, Patil AB et al. Cross-referral between voluntary HIV counselling and testing centres and TB services, Maharashtra, India, 2003-2004. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):26-31.
- 226 Gasana M, Vandebriel G, Kabanda G et al. Integrating tuberculosis and HIV care in rural Rwanda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):39-43.
- 227 Makubi AN, Ismail, S., Hawkins, C., Chalamilla, G., Unni, S., Mugusi, F., Semwiko, A., Fawzi, W. *TB/HIV Integration Services Within The PEPFAR-Funded Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam City Council, and Harvard School of Public Health (MDH) HIV/AIDS Care and Treatment Program, Dar es Salaam, Tanzania*. Kampala, Uganda, Abstract 1077, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 228 Friedland G, Harries A, Coetzee D. Implementation issues in tuberculosis/HIV program collaboration and integration: 3 case studies. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S114-123.
- 229 Jahn A, Tweya, H., Gareta, D., Zimba, S., Mulinde, H., Kalulu, M., Phiri, S., Boxshall, M., Gottlieb, A. *Challenges in effective TB/ART Integration and the Riddle of Monitoring Referrals in routine Public Health Services*. Kampala, Uganda, Abstract 675, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf

- 230 WHO. *Global Tuberculosis Control 2009 - Epidemiology, Strategy, Financing* Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf
- 231 Ramachandran R, Chandrasekaran V, Muniyandi M et al. Cross-referral between HIV counselling and testing centres and smear microscopy centres in Tamil Nadu. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(2):221-225.
- 232 Kanara N, Cain KP, Chhum V et al. Association between distance to HIV testing site and uptake of HIV testing for tuberculosis patients in Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(2):226-231.
- 233 Inamdar VM, Kandula, V.R., Gurnani, V., Vaj Payee, J., Cunningham, L., Shastri, S. *Integrating Tuberculosis Control with HIV Care and Support Services - Lesson from Southern India*. Kampala, Uganda, Abstract 57, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 234 Van't Hoog AH, Onyango J, Agaya J et al. Evaluation of TB and HIV services prior to introducing TB-HIV activities in two rural districts in western Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):32-38.
- 235 Kanara N, Cain KP, Laserson KF et al. Using program evaluation to improve the performance of a TB-HIV project in Banteay Meanchey, Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):44-50.
- 236 Corneli A, Jarrett NM, Sabue M et al. Patient and provider perspectives on implementation models of HIV counseling and testing for patients with TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):79-84.
- 237 Verkuil S, Makaluza, V., Macharia, D., Jagwer, G., Flam, R. *Providing HAART To HIV Co-infected TB Inpatients: Lessons Learnt From a TB Hospital in The Eastern Cape, South Africa*. Kampala, Uganda, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 238 Corbett EL. *Prospects for Better Control of HIV/TB: From the Clinic to the Community*. Montreal, Canada, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/data/files/webcast.htm>
- 239 Espinal MA, Perez EN, Baez J et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*, 2000, 355(9200):275-280.
- 240 Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, 164(12):2166-2171.
- 241 Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*, 2006, 367(9514):926-937.
- 242 Currie CS, Floyd K, Williams BG et al. Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health*, 2005, 5:130.
- 243 Currie CS, Williams BG, Cheng RC et al. Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure? *AIDS*, 2003, 17(17):2501-2508.
- 244 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. *Advances in Tuberculosis Research*, 1969, 17:66-70.
- 245 WHO. "Community TB care in Africa" - A collaborative project coordinated by WHO - Report on a "lessons learned" meeting in Harare, Zimbabwe, 27-29 September 2000. Geneva, Switzerland World Health Organization, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_TB_2001.291.pdf
- 246 Adatu F, Odeke R, Mugenyi M et al. Implementation of the DOTS strategy for tuberculosis control in rural Kiboga District, Uganda, offering patients the option of treatment supervision in the community, 1998-1999. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S63-71.
- 247 Floyd K, Skeva J, Nyirenda T et al. Cost and cost-effectiveness of increased community and primary care facility involvement in tuberculosis care in Lilongwe District, Malawi. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S29-37.

- 248 Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J et al. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S80-85.
- 249 Nganda B, Wang'ombe J, Floyd K et al. Cost and cost-effectiveness of increased community and primary care facility involvement in tuberculosis care in Machakos District, Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S14-20.
- 250 Miti S, Mfungwe V, Reijer P et al. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S92-98.
- 251 Ayles HM, Sismanidis C, Beyers N et al. ZAMSTAR, The Zambia South Africa TB and HIV Reduction study: Design of a 2 x 2 factorial community randomized trial. *Trials*, 2008, 9:63.
- 252 Corbett EL. *Protocol 06PRT/3449: A cluster randomised trial of two intensified tuberculosis case-finding strategies in an urban community severely affected by HIV (DETECTB) (ISRCTN84352452)*. Lancet, 2006. <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/06PRT-3449>
- 253 Mitnick C, Bayona J, Palacios E et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(2):119-128.
- 254 Corbett EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163(9):1009-1021.
- 255 Lonnoth K, Jaramillo E, Williams BG et al. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, 2009, 68(12):2240-2246.
- 256 Granich RM, Gilks CF, Dye C et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373(9657):48-57.
- 257 Banerjee A, Harries AD, Mphasa N et al. Prevalence of HIV, sexually transmitted disease and tuberculosis amongst new prisoners in a district prison, Malawi. *Tropical Doctor*, 2000, 30(1):49-50.
- 258 Drobniowski FA, Balabanova YM, Ruddy MC et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners. *European Respiratory Journal*, 2005, 26(2):298-304.
- 259 ВОЗ. Руководящие принципы сотрудничества служб по борьбе с ТБ и ВИЧ для оказания помощи потребителям инъекционных и других наркотиков - интегрированный подход. ВОЗ, ЮНЭЙДС, Управление ООН по наркотикам и преступности, 2008. Женева, Швейцария. www.who.int/publications/list/9789241596930/ru/index.html

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица А1:

Число публикаций за период с 1 января 2004 г. по 31 декабря 2009 г., выявленных через базу данных PubMed и относящихся к приоритетным научным исследованиям, которые были определены в документе «Приоритетные аспекты изучения проблемы ТБ/ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов, 2005», с распределением по тематическому охвату.

ОБЛАСТЬ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	НАУЧНЫЕ ПРИОРИТЕТЫ	ЧИСЛО ПУБЛИКАЦИЙ
Профилактическое лечение ТБ	Препятствия на макроуровне, мешающие внедрению профилактического лечения изониазидом	10
	Результаты национальной программы профилактического лечения изониазидом в Ботсване	0
	Эффективность среди особых групп населения и в регионах с повышенной устойчивостью к изониазиду	4
	Оптимальный алгоритм для исключения заболевания ТБ	9
	Дополнительная выгода от профилактического лечения изониазидом у людей, получающих АРТ	2
	Подгруппы населения, для которых профилактическое лечение изониазидом может оказаться полезным	1
	Эффективность профилактического лечения изониазидом у младенцев и детей	3
Профилактика котримоксазолом	Роль котримоксазола в контексте АРТ	7
	Оптимальные сроки для начала приема котримоксазола людьми, живущими с ВИЧ/СПИДом и ТБ (на фоне АРТ и без нее)	0
	Детерминанты, которые влияют на эффективность профилактики котримоксазолом	7
	Наиболее удачные стратегии по увеличению охвата профилактическим лечением котримоксазолом	7
АРТ у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом с заболеванием ТБ или развивающимся ТБ	Оптимальные сроки для начала АРТ у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом и болеющих активной формой ТБ или болеющих ТБ	5
	Наиболее удачные схемы АРТ с корректировкой необходимой дозы для использования с одновременным лечением ТБ	18
	Профиль эффективности и безопасности альтернативных схем АРТ (например, использование "triple nukes")	5
	Наиболее точное клиническое определение воспалительного синдрома восстановления иммунитета для использования в условиях ограниченных ресурсов (валидационные исследования)	11
	Экономическая эффективность разных схем и стратегий лечения	1
	Минимальные требования к клиническому и лабораторному мониторингу исходов лечения, относящиеся к эффективности и безопасности	1
	Наиболее удачные стратегии измерения и повышения приверженности лечению у людей, получающих противотуберкулезные и АРВ-препараты	6

ОБЛАСТЬ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	НАУЧНЫЕ ПРИОРИТЕТЫ	ЧИСЛО ПУБЛИКАЦИЙ
Более активное выявление случаев	Исследования распространенности	16
	Пороговые уровни, при которых необходимо начинать мероприятия по более активному выявлению случаев в рамках национальных противотуберкулезных программ и национальных программ по борьбе с ВИЧ/СПИДом	0
	Совершенствование стратегий выявления случаев на базе лечебных учреждений	13
	Валидация методов скрининга	8
	Системы ведения рутинного учета и отчетности по дополнительным случаям ТБ, обнаруженных благодаря более активному выявлению	11
ТБ с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты	Алгоритмы диагностики для сокращения времени, необходимого для постановки диагноза ТБ легких с отрицательным мазком мокроты (в том числе диагноза внелегочного ТБ)	7
	Валидация адаптированных диагностических алгоритмов для детей	3
	Новые средства диагностики	18
	Польза рентгенологического исследования органов грудной клетки в процессе диагностики	5
	Осуществимость таких перспективных методик, как внесение отбеливателя и люминесцентная микроскопия	20
	Разработка соответствующей технологии	10
	Совершенствование отчетности	1
ВСЕГО:		209

Таблица А2:

Число публикаций в год за период с 1 января 2004 г. по 31 декабря 2009 г., относящихся к приоритетным научным исследованиям, которые были определены в документе «Приоритетные аспекты изучения проблемы ТБ/ВИЧ в условиях ограниченных ресурсов, 2005». Публикации были выявлены через базу данных PubMed Национальной медицинской библиотеки США.

ГОД	ЧИСЛО ПУБЛИКАЦИЙ
2004	20
2005	23
2006	29
2007	31
2008	50
2009	56
ВСЕГО:	209

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица А3:

Определения критериев приоритетности и оценочной шкалы для ранжирования научных вопросов, отобранных консультативной группой и экспертным советом. Ранжирование научных вопросов проводилось на основании обзора веб-ресурсов.

КРИТЕРИИ ПРИОРИТЕТНОСТИ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	ОЦЕНОЧНАЯ ШКАЛА	БАЛЛЫ
Эффективность	Вопрос позволяет своевременно и экономически эффективно получать знания, фактические данные и стратегии для эффективного снижения бремени ТБ (заболеваемости и смертности) среди людей, живущих с ВИЧ	Маловероятно	0
		Перспективно до некоторой степени	1
		Перспективно	2
		Весьма перспективно	3
Осуществимость	Вопрос позволяет получать знания, фактические данные и стратегии, реализуемые в широком масштабе в дружелюбной для пациента манере	Маловероятно	0
		Перспективно до некоторой степени	1
		Перспективно	2
		Весьма перспективно	3
Ответственность	Вопрос позволяет получать знания, фактические данные и стратегии, соблюдая этические принципы (например, защищая права людей с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ без причинения им вреда и создавая наилучшие условия для их благополучия) и используя надежные методологические подходы (например, рандомизированные исследования, хорошо организованные проспективные исследования)	Маловероятно	0
		Перспективно до некоторой степени	1
		Перспективно	2
		Весьма перспективно	3
Справедливость	Вопрос позволяет получать знания, фактические данные и стратегии для снижения бремени ТБ и ВИЧ (заболеваемости и смертности) во всех группах населения, особенно среди наиболее подверженных риску, таких как малоимущие или социально дезадаптированные лица, дети и женщины	Маловероятно	0
		Перспективно до некоторой степени	1
		Перспективно	2
		Весьма перспективно	3
Общий балл (минимальный балл 0 – низкоприоритетный; максимальный балл 12 – высокоприоритетный)			

Всемирная организация здравоохранения
20, avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland
Департамент «Остановить ТБ»
Эл. почта: tbdocs@who.int
Веб-сайт: <http://www.who.int/tb/publications/2010/en/index.html>

Департамент по ВИЧ/СПИДу
Эл. почта: hiv-aids@who.int
Веб-сайт: <http://www.who.int/hiv/pub/en/>

ISBN 978 92 4 450030 9

