

**Руководящие принципы  
для интенсивного  
выявления туберкулеза  
и профилактической  
терапии изониазидом  
у людей, живущих  
с ВИЧ, в условиях  
нехватки  
ресурсов**



Всемирная организация  
здравоохранения

**ВИЧТБ**



**Руководящие принципы  
для интенсивного  
выявления туберкулеза  
и профилактической  
терапии изониазидом  
у людей, живущих  
с ВИЧ, в условиях  
нехватки  
ресурсов**

Департамент по ВИЧ/СПИДу

Департамент «Остановить ТБ»

Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

---

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings.

1.Tuberculosis - prevention and control. 2.Tuberculosis - diagnosis. 3.HIV infections - complications. 4.Isoniazid - therapeutic use. 5.Predictive value of tests. 6.Developing countries. 7.Guidelines. I.World Health Organization. Stop TB Dept. II.World Health Organization. Dept of HIV/AIDS.

ISBN 978 92 4 450070 5

(NLM classification: WF 220)

© Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения имеются на веб-сайте ВОЗ ([www.who.int](http://www.who.int)) или могут быть приобретены 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](mailto: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 через веб-сайт ВОЗ ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)).

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.

[www.who.int/hiv/topics/tb/en/index.html](http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/index.html)

[www.who.int/tb/challenges/hiv/ru/index.html](http://www.who.int/tb/challenges/hiv/ru/index.html)

---

### **Руководящая группа ВОЗ**

Siobhan Crowley (HIV/AIDS Department, WHO), Andrew Doupe (HIV/AIDS Department, WHO), Haileyesus Getahun (Stop TB Department, WHO), Reuben Granich (HIV/AIDS Department, WHO), Lulu Muhe (Child and Adolescent Health Department, WHO), Delphine Sculier (Stop TB Department, WHO), Caoimhe Smyth (HIV/AIDS Department, WHO)

### **Консультанты ВОЗ по проведению систематических обзоров**

Christopher Akolo (USA), Anand Date (USA), Martina Penazzato (Italy), Georgina Russell (UK), Abhishek Sharma (Australia)

### **Сопредседатели Группы ВОЗ по разработке руководящих принципов**

Kevin De Cock (Centers for Disease Control and Prevention, Kenya), Holger Schünemann (McMaster University Health Sciences Centre, Canada), Suzanne Hill (Essential Medicines and Pharmaceutical Policies Department WHO)

### **Группа ВОЗ по разработке руководящих принципов**

*В следующей группе представлены эксперты, работающие в сфере ВИЧ, ТБ, ВИЧ/ТБ, инфекций, передаваемых половым путем, детского здоровья, инфекционных и тропических заболеваний, клинических исследований, охраны здоровья матерей, исследований в области инфекционных заболеваний, клинической эпидемиологии и биостатистики (дополнительная информация может быть предоставлена по запросу):*

Helen Ayles (ZAMBART Project, Zambia), Draurio Barreira (National TB Program, Brazil), François-Xavier Blanc (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales, France), Charlene Brown, [US Agency for International Development, (USAID), USA], Kevin Cain [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA], Rolando Cedillos (Proyecto Regional VIH SIDA para Centroamérica, El Salvador), Richard Chaisson (Johns Hopkins University, USA), Mean Chhivun (National AIDS Programme, Cambodia), Anupong Chitwarakorn (Ministry of Public Health, Thailand), Gavin Churchyard (Aurum Institute for Health Research, Republic of South Africa), Mark Cotton (Stellenbosch University, Republic of South Africa), Anand Date (CDC, USA), Dmytro Donchuk (State Medical University, Ukraine), Wafaa El-Sadr [International Center for AIDS Programs (ICAP), Columbia University, USA], Peter Godfrey-Faussett (London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK), Ольга Петровна Фролова (Министерство здравоохранения и социального развития, Российская Федерация), Paula Fujiwara [International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), France], Alison Grant (London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK), Mark Harrington (Treatment Action Group, USA), Catherine Hewison [Medecins sans Frontieres (MSF), France], Maureen Kamene Kimenyi (Ministry of Public Health, Kenya), Michael Kimerling (Bill and Melinda Gates Foundation, USA), Stephen D. Lawn, (University of Cape Town, South Africa), Gary Maartens (University of Cape Town, Republic of South Africa), Barbara Jean Marston, (CDC, USA), Thombile Mbengashe (National Department of Health, Republic of South Africa), Zenebe Melaku (ICAP, Ethiopia), Peter Mgosha (Ministry of Health and Social Welfare, Tanzania), Muhamed Mulongo (Tropical Medical and Maternity Centre, Uganda), Sharon Nachman (Stony Brook University Medical Center, USA), Alasdair Reid [Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Geneva], Stewart Reid [Centre for Infectious Disease Research in Zambia (CIDRZ), Zambia], Taraz Samandari (CDC, USA), Paula Isabel Samo Gudo (Ministry of Public Health, Mozambique), Mauro Schechter (AIDS Research Laboratory, Brazil), Wim Vandeveld (European Community Advisory Board, European AIDS Treatment Group, Belgium), Eric van Praag (Family Health International, Tanzania), Jay K. Varma (CDC, USA), Fujie Zhang (National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Peoples' Republic of China)

### **Штаб-квартира и региональные бюро ВОЗ**

Léopold Blanc (Stop TB Department, WHO), Colleen Daniels (Stop TB Department, WHO), Puneet Dewan (WHO SEARO), Massimo Ghidinelli (WHO WPRO), Sandra Gove (HIV/AIDS Department, WHO), Malgorzata Grzemska (Stop TB Department, WHO), Teguest Guerma (HIV/AIDS Department, WHO), Christian Gunneberg (Stop TB Department, WHO), Rafael Lopez Olarte (WHO AMRO), Frank Lule (WHO AFRO), Eyerusalem Negussie (HIV/AIDS Department, WHO), Rose Pray (Stop TB Department, WHO), Mario Raviglione (Stop TB Department, WHO)

### **Экспертная группа**

Jesus Maria Garcia Calleja (HIV/AIDS Department, WHO), Jacob Creswell (Stop TB Department, WHO), Irina Eramova

(WHO EURO), Robert Gie (University of Stellenbosch, South Africa), Steve Graham (The Union, Australia), Prakash Kudur Hanumaiah (Karnataka Health Promotion Trust, India), Charles Mwansambo (Kamuzu Central Hospital, Malawi), Nguyen Viet Nhung (National TB programme, Viet Nam), Carla Obermeyer (HIV/AIDS Department, WHO), Ikushi Onozaki (Stop TB Department, WHO), Cyril Pervilhac (HIV/AIDS Department, WHO), Renee Ridzon (Bill and Melinda Gates Foundation, USA), Rifiloe Matji (Ministry of Health, South Africa), Quaid Saeed (WHO EMRO), Fabio Scano (WHO WPRO), Sahu Suvanand (Stop TB Partnership), Richard Zaleskis (WHO EURO)

### **Общая координация**

Haileyesus Getahun and Reuben Granich

---

### **Краткое заявление об интересах**

Всем членам Группы по разработке руководящих принципов было предложено заполнить форму заявления об интересах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и только двое из них заявили о конфликте интересов. Этот вопрос был обсужден в руководящей группе ВОЗ, а после этого – с Группой по разработке руководящих принципов перед окончательным рассмотрением. Элисон Грант (Alison Grant) заявила о получении финансовой поддержки в размере 200 британских фунтов от фирмы «Рош» для посещения Международной конференции по СПИДу в Сиднее в 2007 г. – когда самолет, на котором она должна была лететь, сломался, и 200 фунтов были заплачены за смену рейса. Хелен Айлис заявила о получении финансовой поддержки в размере 15 000 долларов США от Фонда Билла и Мелинды Гейтс, 50 000 долларов США от организации «Senter Novum» и 150 000 евро от фирмы «Delft Imaging Systems» для проведения исследований в сфере интенсивного выявления случаев туберкулеза и профилактической терапии изониазидом, а также для разработки программы компьютерной диагностики ТБ/ВИЧ. Группа по разработке руководящих принципов рассмотрела эти вопросы и пришла к выводу о том, что они не представляют конфликта интересов.

Заявления об интересах были получены у всех членов экспертной группы, не являющихся сотрудниками ВОЗ. Ни один из членов экспертной группы не сообщил о конфликте интересов.

Все заявления об интересах хранятся в электронном виде в Департаменте ВОЗ по ВИЧ/СПИДу.

### **Выражение признательности**

Подготовка данных руководящих принципов проходила при финансовой поддержке из Единого бюджета и плана работы Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЕБПР ЮНЭЙДС) и Чрезвычайного плана Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом (ПЕПФАР), которая была предоставлена через Центры по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ) и Агентство международного развития США (АМР США).

---

# Содержание

<b>Список сокращений и аббревиатур</b>	<b>IV</b>
<b>Исполнительное резюме</b>	<b>V</b>
<b>Ключевые рекомендации</b>	<b>VI</b>
<b>1. История вопроса и процесс</b>	<b>1</b>
1.1. История вопроса	1
1.2. Целевая аудитория	1
1.3. Область применения	2
1.4. Процесс разработки руководящих принципов	2
1.5. Сила рекомендаций	3
1.6. Адаптация руководящих принципов	4
<b>2. Интенсивное выявление случаев и профилактика туберкулеза среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ</b>	<b>5</b>
2.1. Скрининг на ТБ	5
2.2. Действенность, схема и продолжительность лечения	6
2.2.1 Действенность	6
2.2.2 Схема и продолжительность курса	6
2.2.2.1 Таблица 1: Сравнение действенности разных лекарственных схем	7
2.2.3 Иммунный статус и одновременное применение ПТИ и АРТ	7
2.2.4 Беременные женщины	7
2.2.5 Пациенты, ранее уже проходившие лечение от ТБ (вторичная профилактика)	8
2.2.6 Особые группы населения	8
2.2.7 Рис. 1. Алгоритм проведения скрининга на ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, в условиях распространенности ВИЧ и дефицита ресурсов	8
2.3. Выявление латентной ТБ-инфекции в условиях нехватки ресурсов	9
2.3.1 Туберкулиновая кожная проба (ТКП) и ПТИ	9
2.3.2 Анализ высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами (IGRA)	10
2.4. Вопросы, которые необходимо учесть при проведении ПТИ	10
2.4.1 Приоритетный режим осуществления мер службами по противодействию ВИЧ	10
2.4.2 ПТИ и туберкулез с лекарственной устойчивостью	11
2.4.3 Приверженность к лечению и последующее клиническое наблюдение	11
2.4.4 Экономическая эффективность ПТИ	11
<b>3. Интенсивное выявление случаев туберкулеза и профилактика туберкулеза у детей, живущих с ВИЧ</b>	<b>12</b>
3.1. Скрининг на туберкулез	12
3.2. Схема и продолжительность курса	13
3.3. Вторичная профилактика и ПТИ с АРТ у детей	14
3.3.1 Вторичная профилактика	14
3.3.2 ПТИ на фоне АРТ у детей	14
3.4. Роль ТКП и IGRA в принятии решения о назначении детям ПТИ	14
3.5. Рисунок 2: Алгоритм проведения скрининга на ТБ у детей старше 1 года, живущих с ВИЧ	15
<b>4. Пробелы в научно-исследовательской работе</b>	<b>16</b>
4.1. Скрининг на туберкулез	16
4.2. Профилактическое лечение туберкулеза	16
4.3. Исследование отдельных операций	17
<b>5. Литература</b>	<b>18</b>
<b>6. Отдельные профили GRADE</b>	<b>20</b>

## Список сокращений и аббревиатур

<b>СПИД</b>	синдром приобретенного иммунодефицита
<b>АРТ</b>	антиретровирусная терапия
<b>АРВ</b>	антиретровирусный (препарат)
<b>ЦКЗ</b>	Центры по контролю и профилактике заболеваний
<b>ПТК</b>	профилактическая терапия котримоксазолом
<b>КОРП</b>	Комитет по обзору руководящих принципов
<b>GRADE</b>	система уровней оценки, разработки и определения рекомендаций
<b>ВГС (HCV)</b>	вирус гепатита С
<b>ВИЧ</b>	вирус иммунодефицита человека
<b>ИВТБ</b>	интенсивное выявление туберкулеза
<b>IGRA</b>	анализ высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами
<b>ГИК</b>	гидразид изоникотиновой кислоты/изониазид
<b>ПТИ</b>	профилактическая терапия изониазидом
<b>ЛТБИ</b>	латентная туберкулезная инфекция
<b>МЛУ</b>	множественная лекарственная устойчивость (ТБ, устойчивый, как минимум, к изониазиду и рифампицину)
<b>МиО</b>	мониторинг и оценка
<b>ПЦР</b>	полимеразная цепная реакция
<b>ПЕПФАР</b>	Чрезвычайный план Президента США для оказания помощи в связи со СПИДом
<b>ППМР</b>	профилактика передачи (ВИЧ) от матери ребенку
<b>ТБ</b>	туберкулез
<b>Союз</b>	Международный союз против туберкулеза и легочных заболеваний
<b>ТКП</b>	туберкулиновая кожная проба
<b>ЮНЭЙДС</b>	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу
<b>АМР США</b>	Агентство международного развития США
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ШЛУ</b>	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (по определению, это устойчивость, как минимум, к рифампицину и изониазиду из числа противотуберкулезных препаратов первого ряда, в дополнение к устойчивости к любым фторхинолонам и, по крайней мере, к одному из трех инъекционных противотуберкулезных препаратов второго ряда, используемых для лечения ТБ [капреомицин, канамицин и амикацин])



## Исполнительное резюме

**В**ИЧ является самым сильным фактором риска развития заболевания туберкулезом (ТБ) у лиц с латентной или новой инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*. Среди людей, живущих с ВИЧ, риск развития ТБ в 20-37 раз выше, чем среди людей, не инфицированных ВИЧ. На туберкулез приходится более четверти всех смертей среди людей, живущих с ВИЧ. В странах, где распространённость ВИЧ-инфекции составляет более 1%, было обнаружено, что число женщин, больных туберкулезом, относительно выше, чем число мужчин. В ответ на двойную эпидемию ВИЧ и ТБ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала осуществлять 12 совместных мероприятий в сфере ВИЧ/ТБ в рамках основных услуг по профилактике, помощи и лечению по поводу ВИЧ и ТБ. К ним относятся вмешательства, снижающие уровень заболеваемости и смертности от ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, такие, как предоставление антиретровирусной терапии (АРТ), и применение подхода «три И» при ВИЧ/ТБ: интенсивное выявление ТБ (ИВТБ), профилактическая терапия изониазидом (ПТИ) и инфекционный контроль за ТБ.

25–27 января 2010 г. ВОЗ провела глобальное совещание по выработке политики для рассмотрения имеющихся фактов о ИВТБ и ПТИ и пересмотра концепции политики ВОЗ/ЮНЭЙДС (Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДУ) в сфере профилактики ТБ 1998 года. Были определены ключевые вопросы, а также проведен всесторонний обзор имеющихся научных данных с целью выработки рекомендаций. Эти данные оценивались на основе критериев GRADE (система уровней оценки, разработки и определения рекомендаций). Качество данных было распределено по следующим категориям: высокое (когда вероятность того, что последующие исследования изменят нашу убежденность в оценке воздействия, крайне невелика), умеренное (последующие исследования могут оказать существенное воздействие на нашу уверенность в оценке воздействия) и низкое (последующие исследования с очень высокой степенью вероятности позволят получить оценку воздействия и, вероятно, приведут к изменению этой оценки). К людям, живущим с ВИЧ, и к затронутым общинам обратились с просьбой подготовить сообщения по ключевым вопросам и обобщенным данным. После того, как Группа по разработке руководящих принципов рассмотрела первый вариант документа, эти комментарии были включены в проектный документ,

который был разослан более чем 200 специалистам для экспертной оценки.

Комментарии, присланные примерно 30 штатными и внешними экспертами, были использованы для подготовки окончательного варианта рекомендаций. В окончательных рекомендациях были учтены такие вопросы, как качество данных, затраты, осуществимость, ценности и предпочтения сообществ и медицинских работников. Рекомендации были классифицированы следующим образом: *настоятельные*, когда Группа была уверена в том, что желаемый эффект применения этих рекомендаций перевешивает нежелательные последствия, и *условные* (не строгие), когда желаемый эффект применения рекомендаций, возможно, перевесит последствия, но экспертная группа полностью не уверена в таком исходе. В этих новых руководящих принципах рекомендуется использовать упрощенный алгоритм скрининга, основанного на четырех клинических симптомах, для выявления лиц, которым показана либо ПТИ, либо дальнейшая диагностика для выявления ТБ и других заболеваний. Проведение рентгенографии грудной клетки более не рекомендуется, как обязательное обследование перед началом ПТИ. В отличие от стратегии 1998 года, в новом руководстве настоятельно рекомендуется проводить как минимум шестимесячный курс ПТИ для детей и взрослых, включая беременных женщин, людей, живущих с ВИЧ, лиц, получающих АРТ, и лиц, успешно завершивших курс противотуберкулезного лечения. ПТИ в течение 36 месяцев условно рекомендуется в условиях высокого уровня передачи ТБ среди людей, живущих с ВИЧ. В пересмотренных руководящих принципах также подчеркивается, что проведение туберкулиновой кожной пробы (ТКП) не является обязательным условием для начала ПТИ у людей, живущих с ВИЧ. Однако в некоторых условиях, если это осуществимо, это может помочь в выявлении лиц, которым ПТИ принесет максимальную пользу. В руководстве также отмечено, что ПТИ является ключевым компонентом профилактики ВИЧ и помощи при ВИЧ, и это должно стать первоочередной задачей программ по СПИДУ и организаций, предоставляющих услуги по поводу ВИЧ. Кроме того, предоставление ПТИ не следует рассматривать, как отдельное вмешательство для людей, живущих с ВИЧ. Наоборот, это должно стать частью набора услуг по профилактике ТБ наряду с инфекционным контролем за ТБ, ИВТБ и предоставлением АРТ.

## Ключевые рекомендации

1

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма, и те лица, которые не сообщают о наличии какого-либо из симптомов, таких как постоянный кашель, повышение температуры, потеря веса или потливость по ночам, скорее всего, не больны активной формой туберкулеза, и им следует предложить ПТИ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств<sup>1</sup>*

2

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ и прошедшие скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма, сообщившие об одном из симптомов (постоянный кашель, повышение температуры, потеря веса или потливость по ночам), могут болеть активной формой ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

3

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, имеющие неизвестный или позитивный статус ТКП и, скорее всего, не больные активной формой ТБ, должны пройти как минимум шестимесячный курс ПТИ в рамках комплексного ухода в связи с ВИЧ. ПТИ следует назначать таким лицам независимо от степени иммуносупрессии, а также лицам на АРТ, лицам, ранее уже проходившим лечение от ТБ и беременным женщинам.

*Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательств*

4

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, имеющие неизвестный или позитивный статус ТКП и, скорее всего, не больные активной формой ТБ, должны пройти как минимум 36-месячный курс ПТИ<sup>2</sup>. ПТИ следует назначать таким лицам независимо от степени иммуносупрессии, а также лицам на АРТ, лицам, ранее уже проходившим лечение от ТБ и беременным женщинам.

*Условная рекомендация, умеренное качество доказательств<sup>3</sup>*

5

Проведение ТКП не является обязательным условием для начала ПТИ у людей, живущих с ВИЧ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

6

Люди, живущие с ВИЧ и имеющие позитивный результат ТКП, получают максимальную пользу от ПТИ; ТКП может быть использовано там, где это осуществимо, для выявления таких лиц.

*Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательств*

<sup>1</sup> **Настоятельная рекомендация:** экспертная группа уверена в том, что желаемый эффект применения этих рекомендаций перевешивает нежелательные последствия.

<sup>2</sup> В ходе реализации следует принимать во внимание местные особенности, такие как эпидемиология ВИЧ и ТБ а также места с наиболее высокими уровнями распространенности и передачи ТБ среди людей, живущих с ВИЧ.

<sup>3</sup> **Условная рекомендация:** экспертная группа считает, что желаемый эффект применения рекомендаций, возможно, перевесит последствия, но доказательств в поддержку этой рекомендации недостаточно. Таким образом, эта рекомендация может применяться только для отдельной группы, подгруппы населения или специфического места; иногда новые доказательства могут привести к изменению соотношения риск-польза; иногда полученная польза не оправдывает затрат или требований к ресурсам во всех местах и условиях.

7

Предоставление ПТИ людям, живущим с ВИЧ, не увеличивает риск развития ТБ, устойчивого к изониазиду (INH). Поэтому обеспокоенность по поводу возможного развития устойчивости к INH не должны быть препятствием к проведению ПТИ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

8

Дети, живущие с ВИЧ, у которых не наблюдается слабая прибавка веса, повышенная температура или постоянный кашель, вероятнее всего не больны активной формой ТБ.

*Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств*

9

Дети, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается один из следующих симптомов: слабая прибавка веса, повышенная температура, постоянный кашель или контакт с больным ТБ в анамнезе, могут быть больны ТБ и должны быть обследованы на ТБ и другие заболевания. Если обследование не выявит наличия ТБ, таким детям следует назначить ПТИ независимо от их возраста.

*Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств*

10

Дети старше 12 месяцев, живущие с ВИЧ, и с низкой вероятностью наличия активного ТБ по результатам оценки симптомов, а также не имевшие контактов с больными ТБ, должны пройти шестимесячный курс ПТИ (10 мг/кг в день) в рамках комплексного набора услуг по профилактике ВИЧ и помощи при ВИЧ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

11

Среди детей в возрасте младше 12 месяцев, живущих с ВИЧ, только те дети, которые имели контакт с больным ТБ и прошли обследование на ТБ (с использованием исследований), должны пройти шестимесячный курс ПТИ, если обследование не выявило признаков заболевания ТБ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

12

Все дети, живущие с ВИЧ, успешно прошедшие курс лечения ТБ, должны дополнительно пройти шестимесячный курс ПТИ.

*Условная рекомендация, низкое качество доказательств*

<sup>4</sup> Слабая прибавка в весе определяется как жалобы на снижение массы тела, либо очень низкая масса тела (z-значение соответствия массы тела возрасту менее -3), либо недостаточная масса тела (z-значение соответствия массы тела возрасту менее -2), либо подтвержденный факт снижения массы тела (>5%) со времени последнего посещения, либо уплощение кривой роста на соответствующем графике.



# 1. История вопроса и процесс

## 1.1 История вопроса

**В**ИЧ является самым сильным фактором риска развития заболевания туберкулезом (ТБ) у лиц с латентной или первичной инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*. Среди людей, живущих с ВИЧ, риск развития ТБ в 20-37 раз выше, чем среди людей, не инфицированных ВИЧ [1]. На туберкулез приходится более четверти всех смертей среди людей, живущих с ВИЧ [2]. В странах, где распространенность ВИЧ-инфекции составляет более 1%, было обнаружено, что число женщин, больных туберкулезом, относительно выше, чем число мужчин [1]. В ответ на двойную эпидемию ВИЧ и ТБ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала осуществлять 12 совместных мероприятий в сфере ВИЧ/ТБ в рамках основных услуг по профилактике, помощи и лечению по поводу ВИЧ и ТБ [3]. К ним относятся вмешательства, снижающие уровень заболеваемости и смертности от ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, такие, как предоставление антиретровирусной терапии (АРТ), и применение подхода «три И» при ВИЧ/ТБ: интенсивное выявление ТБ (ИВТБ), профилактическая терапия изониазидом (ПТИ) и инфекционный контроль за ТБ [4].

Высокий уровень ранее недиагностированного ТБ – обычное явление среди людей, живущих с ВИЧ [5,6]. ИВС и лечение ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, позволяет прекратить передачу инфекции от инфицированных людей [7,8], сократить заболеваемость и отсрочить наступление смерти [9]. Что особенно важно, проведение активного скрининга на ТБ дает возможность проводить профилактическую терапию для лиц, у которых еще не появились симптомы и признаки ТБ [10].

ПТИ является ключевым вмешательством общественного здравоохранения для профилактики ТБ среди

людей, живущих с ВИЧ, и этот подход был рекомендован ВОЗ и Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), начиная с 1998 года, в рамках комплексной стратегии по уходу в связи с ВИЧ и СПИДом [11]. Со временем он был включен в ряд руководств и рекомендаций ВОЗ [3,12]. Однако его реализация идет очень медленно и сталкивается с целым рядом препятствий, включая отсутствие общепринятого подхода, направленного на искоренение активного ТБ, и ограниченный доступ к изониазиду из опасений перед развитием лекарственной устойчивости. К концу 2009 году всего 85 000 человек, живущих с ВИЧ, получали ПТИ [1]. Неизвестно, какой процент из этого числа составляют дети.

В апреле 2008 года ВОЗ провела совещание на тему «Три И в связи с ВИЧ/ТБ», в ходе которого призвала пересмотреть существующую политику ВОЗ/ЮНЭЙДС по ПТИ с учетом новых научных данных и идей о профилактике, помощи и лечении по поводу ВИЧ и ТБ, и обеспечить реализацию этого важного вмешательства наряду с ИВТБ [4]. Таким образом, целью настоящего руководства является предоставление руководящих принципов национальным программам по ТБ и СПИДу путем обновления существующих рекомендаций ВОЗ на основе новых данных, принимая во внимание меняющуюся ситуацию в области профилактики, лечения и помощи при ВИЧ и ТБ. Новое руководство направлено на содействие в реализации ПТИ и ИВТБ. Цель этого руководства также заключается в том, чтобы подчеркнуть и усилить лидерскую роль национальных программ по СПИДу и участников противодействия ВИЧ с целью расширения масштабов осуществления скрининга на ТБ и проведения ПТИ среди людей, живущих с ВИЧ.

## 1.2 Целевая аудитория

**Д**анное руководство предназначено для медицинских работников, оказывающих помощь людям, живущим с ВИЧ, для лиц, вырабатывающих политику и руководителей медицинских программ, работающих в сфере ВИЧ/СПИДа и ТБ. Данное руко-

водство также предназначено для правительств, неправительственных организаций, доноров и групп поддержки пациентов, занимающихся вопросами ВИЧ и ТБ.

## 1.3 Область применения

В данном руководстве представлен ряд рекомендаций, которые помогут уменьшить возможность заболевания ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, их семей и сообществ посредством сочетания скрининга на ТБ и проведения ПТИ. При изучении доказательств в ходе подготовки данного руководства были рассмотрены следующие восемь вопросов:

1. Какое сочетание признаков, симптомов и диагностических процедур (напр., микроскопия мокроты, рентгенография, анализы сыворотки крови, такие как анализ высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами [IGRA]) может быть использовано в качестве инструментов скрининга для определения показаний к лечению латентной ТБ инфекции (ЛТБИ)?
2. Какова оптимальная продолжительность и лекарственная схема (напр., INH, рифампицин, и т.д.) для лечения ЛТБИ с целью снижения риска развития ТБ среди людей, живущих с ВИЧ?
3. Каково оптимальное время для принятия решения о начале ПТИ (т.е., следует ли учитывать иммунный статус и можно ли начинать ПТИ на фоне АРТ)?
4. Следует ли проводить вторичное лечение ЛТБИ для людей, живущих с ВИЧ, с целью профилактики повторной инфекции или рецидива ТБ после успешного завершения лечения ТБ?
5. Приведет ли лечение ЛТБИ у людей, живущих с ВИЧ, к существенному развитию монорезистентности к препаратам, используемым для лечения ЛТБИ?
6. Станет ли низкая приверженность к лечению ЛТБИ препятствием для проведения лечения ЛТБИ среди людей, живущих с ВИЧ?
7. Является ли проведение лечения ЛТБИ экономически рентабельным?
8. Является ли применение туберкулиновой кожной пробы (ТКП) оправданным в условиях дефицита ресурсов?

Руководство содержит основанные на доказательствах рекомендации для взрослых, детей и младенцев, резюме и классификацию доказательств, вопросы, связанные с практической реализацией, и описание ключевых пробелов в исследованиях. В отличие от политики ВОЗ/ЮНЭЙДС 1998 года, в новом руководстве пересмотрены концепции ИВТБ и предоставления ПТИ, которые теперь представлены, как неотъемлемые и взаимосвязанные компоненты качественной помощи лицам, живущим с ВИЧ. В этом обновленном руководстве рекомендуется использовать основанный на фактах, упрощенный алгоритм скрининга на ТБ, основанный на четырех клинических симптомах, для выявления лиц, которым показаны либо ПТИ, либо проведение дальнейших обследований для диагностики ТБ или других заболеваний. Хотя это является темой другого набора руководящих принципов ВОЗ, скрининг на ТБ также позволяет улучшить меры инфекционного контроля для профилактики внутрибольничной передачи инфекции. Данное руководство также включает рекомендации для беременных женщин, живущих с ВИЧ, лиц, находящихся на АРТ, и тех, кто завершил лечение ТБ. Это руководство будет пересмотрено и обновлено через пять лет в соответствии с процедурами ВОЗ [13].

## 1.4 Процесс разработки руководящих принципов

В рамках процесса, рекомендованного Комитетом по обзору руководящих принципов (КОРП), департаменты ВОЗ по ВИЧ/СПИДу и «Остановить туберкулез» провели глобальное совещание по выработке политики 25–27 января 2010 года, чтобы рассмотреть имеющиеся факты об ИВС и ПТИ и пересмотреть концепции политики ВОЗ/ЮНЭЙДС в сфере профилактики ТБ 1998 года (Приложения 1-3). Были определены ключевые вопросы, а также проведен всесторонний обзор имеющихся научных данных с целью выработки рекомендаций. С целью рассмотрения имеющихся данных и подготовки рекомендаций была создана Группа по разработке руководящих принципов ВОЗ, которая подготовила всесторонний обзор имеющихся научных данных по восьми ключевым вопросам (см. выше). Проводились систематические обзоры научной литературы, относящейся к этим восьми вопросам в связи с людьми, живущими с ВИЧ, с использованием поисковой системы PubMed; применялись различные комбинации ключевых слов для

поиска исследований, относящихся к каждому из этих вопросов. Кроме того, был проведен поиск рефератов, представленных на конференциях по ТБ и легочным заболеваниям, организованных Международным союзом против ТБ и легочных заболеваний (Союз) и Международным обществом по СПИДу в период с 2000 по 2008 годы. Все найденные заголовки и рефераты были рассмотрены на предмет их актуальности для изучаемой темы. Списки литературы в найденных материалах исследований были также изучены для определения других исследований, соответствующих необходимым критериям. Кроме того, члены группы обратились к признанным специалистам в данной области с просьбой указать исследования, которых не было в списках (напр., неопубликованные) в ходе первичного электронного поиска материалов по каждому вопросу.

Качество доказательств и сила рекомендаций были оценены с использованием методологии уровней оценки, разработки и определения рекомендаций (GRADE) [14].



В процессе оценки с применением GRADE качество массива доказательств определяется, как степень, до которой специалист может быть уверенным в том, что оценки эффекта (желаемого или нежелательного), полученные на основе имеющихся данных, близки к реальному эффекту рассматриваемых мер. Полезность оценки эффекта (мероприятия) зависит от уровня уверенности в этой оценке. Чем выше качество доказательств, тем вероятнее возможность предложить настоятельную рекомендацию; однако решение о силе доказательств также зависит и от других факторов. Хотя процесс оценки доказательств с применением

системы GRADE применялся ко всем вопросам, не всегда удавалось рассчитать параметры GRADE по всем вопросам, поскольку отсутствовали данные и информация для расчета необходимых коэффициентов риска. Первичное распределение доказательств по категориям по каждому вопросу было произведено коллективно, с участием консультантов систематического обзора и членов Руководящей группы ВОЗ; позднее полученные результаты были представлены и обсуждены в Группе по разработке руководящих принципов. В системе параметров GRADE применялись следующие уровни оценки доказательств:

Уровень доказательств	Обоснование
Высокий	Крайне маловероятно, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта.
Умеренный	Дальнейшие исследования, вероятно, окажут серьезное влияние на нашу уверенность в эффекте.
Низкий	Дальнейшие исследования с очень большой степенью вероятности окажут влияние на оценку эффекта и вероятно изменят эту оценку.
Очень низкий	Любая оценка эффекта является очень неопределенной.

К людям, живущим с ВИЧ, и к затронутым общинам обратились с просьбой подготовить сообщения по ключевым вопросам и обобщенным данным (Приложение 4). В окончательных рекомендациях были учтены такие вопросы, как качество данных, затраты, осуществимость, ценности и предпочтения сообществ и медицинских работников. Группа по разработке руководящих принципов, в которую входили два специалиста по применению метода GRADE, оценила доказательства с точки зрения рисков и преимуществ каждой рекомендации, подготовила свои рекомендации и определила силу доказательств. Группа использовала

открытое голосование и обсуждения, чтобы прийти к единому мнению по каждой из рекомендаций. После того, как Группа по разработке руководящих принципов рассмотрела первый вариант документа, эти комментарии были включены в проектный документ, который был разослан более чем 200 специалистам для экспертной оценки. Координаторы процесса, представлявшие два технических подразделения ВОЗ (департаменты по ВИЧ/СПИДу и «Остановить туберкулез»), учли комментарии, присланные примерно 30-ю штатными и внешними экспертами, при подготовке окончательного варианта рекомендаций.

## 1.5 Сила рекомендаций

**С**ила рекомендаций отражает степень уверенности Группы в том, что желаемый эффект применения этих рекомендаций перевесит нежелательные последствия. Желаемый эффект включает положительные результаты мер здравоохранения (напр., профилактики и ранней диагностики ТБ, снижения заболеваемости и смертности от ТБ), уменьшение нагрузки и экономию средств, в то время как нежелательные последствия могут включать вред для здоровья, увеличение нагрузки и расходов. Под нагрузкой подразумевается требование придерживаться рекомендаций, которые программам, пациентам или лицам, ухаживающим за больными (напр., членам семьи) придется выполнять на практике, например, чаще проходить тесты, принимать дополнительные лекарственные препараты, или соглашаться на лечение, связанное с риском

токсичных эффектов. Рекомендации в этом руководстве подразделяются на следующие две категории:

**НАСТОЯТЕЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ** – Группа по разработке руководящих принципов уверена в том, что желаемый эффект применения этих рекомендаций перевешивает нежелательные последствия. Эти рекомендации могут быть направлены либо в поддержку тех или иных вмешательств, либо против них, когда желаемый эффект применения рекомендаций, возможно, перевесит последствия, но экспертная группа полностью не уверена в таком исходе.

**УСЛОВНЫЕ (НЕ СТРОГИЕ) РЕКОМЕНДАЦИИ** – экспертная группа предполагает, что желаемый эффект применения рекомендаций, возможно, перевесит по-

следствия, но группа полностью не уверена в таком исходе. Причины неуверенности могут включать отсутствие высококачественных доказательств, наличие неточных оценок преимуществ или вреда, неопре-

деленность или различия в оценке результатов разными специалистами, незначительные выгоды или выгоды, которые не оправдывают затрат (включая затраты на практическое осуществление рекомендаций).

Сила рекомендаций	Обоснование
Настоятельная	Экспертная группа уверена в том, что желаемый эффект применения рекомендаций перевешивает нежелательные последствия.
Условная (не строгая)	<p>Экспертная группа предполагает, что желаемый эффект применения рекомендаций, возможно, перевесит последствия, но:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Данных в поддержку этой рекомендации недостаточно; <b>или</b></li> <li>• Эта рекомендация применима только для отдельной группы, подгруппы населения или определенного места; <b>или</b></li> <li>• Новые данные могут привести к изменению соотношения риска и выгоды; <b>или</b></li> <li>• Иногда полученная польза не оправдывает затрат или требований к ресурсам во всех местах и условиях.</li> </ul>

## 1.6 Адаптация руководящих принципов

**Н**астоящие руководящие принципы разработаны для глобальной аудитории, поэтому ожидается, что регионы и страны адаптируют рекомендации с учетом местных условий. Они включают эпидемиологию ТБ и ВИЧ, определение мест с наиболее высокой распространенностью и передачей ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (например, следует ли проводить ПТИ в течение всей жизни или только в течение 36 месяцев). Окончательной целью такой адаптации является расширение масштабов оказания услуг по скринингу, профилактике и лечению ТБ, как основных в области профилактики, лечения и помощи при ВИЧ. В зависимости от ситуации в стране национальный консультативный процесс с участием всех заинтересованных сторон должен помочь в обеспечении разработки политики и программной среды, которые будут способствовать практической реализации рекомендаций. Важнейшими факторами, которые необходимо учесть в процессе национальной адаптации, являются включение скрининга на ТБ и проведения ПТИ в качестве ключевых

вмешательств в комплексе услуг по лечению и помощи людям, живущим с ВИЧ. Другие важные функции включают разработку стандартизованных рабочих процедур, обеспечение доступа к INH (предпочтительно в виде таблеток в дозировке 300 мг) для лиц, оказывающих услуги в связи с ВИЧ и исполнителей программ, а также создание эффективной и стандартизированной системы мониторинга и оценки (МиО). Оценка результативности руководящих принципов будет осуществляться с помощью глобальной системы отчетности по ТБ и ВИЧ/СПИДу, которая будет проводить мониторинг реализации ПТИ и ИВС на глобальном и страновом уровнях. Кроме того, ВОЗ и министерства здравоохранения совместно с ключевыми участниками процесса будут участвовать в анализе страновых программ с целью мониторинга адаптации и реализации руководящих принципов. Комментарии сообществ и других заинтересованных сторон будут использованы для внесения коррективов в новое издание руководящих принципов.



## 2. Интенсивное выявление и профилактика туберкулеза среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ

### 2.1 Скрининг на ТБ

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма, и те лица, которые не сообщают о наличии какого-либо из симптомов, таких как постоянный кашель, повышение температуры, потеря веса или потливость по ночам, скорее всего, не больны активным туберкулезом, и им следует предложить ПТИ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ и прошедшие скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма, сообщившие об одном из симптомов (постоянный кашель, повышение температуры, потеря веса или потливость по ночам), могут болеть активным ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

Все люди, живущие с ВИЧ, независимо от того, получают ли они медицинскую помощь, должны регулярно проходить скрининг на ТБ с использованием клинического алгоритма при каждом обращении в медицинское учреждение или контакте с медицинским работником. Проведение скрининга на ТБ очень важно, независимо от того, получал ли пациент ПТИ или АРТ ранее, или получает его в настоящий момент. В рамках разработки руководящих принципов был проведен комплексный систематический мета-анализ данных первичных пациентов, включая 12 исследований по данным наблюдений за более чем 8000 людей, живущих с ВИЧ, чтобы разработать оптимальные правила скрининга для выявления взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, которые, скорее всего, не больны активным ТБ (Приложение 5) [15]. В ходе анализа было обнаружено, что отсутствие всех симптомов, таких как постоянный кашель, потливость по ночам, высокая температура или потеря веса, позволяет выявить подгруппу людей, живущих с ВИЧ, вероятность наличия туберкулеза у которых крайне мала. Чувствительность этого скрининга, проведенного по наилучшим правилам, составляет 79%, а специфичность – 50%. При распространенности ТБ на уровне 5% среди людей, живущих с ВИЧ, негативное прогностическое значение составило 97,7% (95% ДИ 97,4–98,0). Такое высокое негативное прогностическое значение гарантирует то, что лица, оказавшиеся негативными по результатам скрининга, вероятнее всего не больны ТБ, и поэтому им можно уверенно начинать ПТИ. Таким образом, Группа по разработке руководящих принципов рекомендует проведение скрининга на ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, с использованием клинического алгоритма при каждом обращении в медицинское учреждение или контакте с

медицинским работником. Лица, у которых отсутствует постоянный кашель, высокая температура, потеря веса или потливость по ночам, вероятнее всего не больны активным ТБ и им должна быть предложена ПТИ.

Эта рекомендация применима для лиц, живущих с ВИЧ, независимо от степени иммуносупрессии, и для лиц, получающих АРТ, лиц, ранее уже проходивших лечение от ТБ и для беременных женщин (Рис. 1).

Более того, оценка доказательств с применением системы GRADE показала, что добавление данных об отклонениях, обнаруженных при рентгенографическом обследовании, к правилу на основе четырех симптомов повышает чувствительность с 79% до 91% при падении специфичности с 50% до 39%. При распространенности ТБ на уровне 5% среди людей, живущих с ВИЧ, добавление данных об отклонениях, обнаруженных при рентгенографическом обследовании, повышает негативное прогностическое значение всего в пределах 1% (98,7% по сравнению с 97,8%). С другой стороны, добавление данных рентгенографического обследования к правилу на основе симптомов при распространенности ТБ на уровне 20% среди людей, живущих с ВИЧ, повышает негативное прогностическое значение почти на 4% (94,3% по сравнению с 90,4%). Это позволяет предположить, что рентгенография грудной клетки, возможно, повысит эффективность скрининга на основе симптомов в условиях высокой распространенности ТБ среди людей, живущих с ВИЧ.

Однако Группа по разработке руководящих принципов признает, что желание повысить чувствительность и негативное прогностическое значение зачастую сопровождается значительными сложностями практической

реализации, такими как затраты, рабочая нагрузка, слабость инфраструктуры и наличие квалифицированного персонала. Поэтому Группа рекомендует применять правила, основанные на симптомах, во всех медицинских учреждениях, независимо от наличия возможностей проведения рентгенографии, в соответствии с рекомендованным алгоритмом (Рис. 1). Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается лю-

бой из четырех симптомов (постоянный кашель, высокая температура, потеря веса или потливость по ночам), могут болеть активным ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания. Диагностическое обследование на ТБ следует проводить в соответствии с национальными клиническими протоколами и надлежащей клинической практикой для выявления активного ТБ или постановки альтернативного диагноза.

## 2.2 Действенность, схема и продолжительность

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, имеющие неизвестный или позитивный статус ТКП и, скорее всего, не страдающие активным ТБ, должны пройти как минимум шестимесячный курс ПТИ в рамках комплексной помощи при ВИЧ. ПТИ следует назначать таким лицам независимо от степени иммуносупрессии, а также лицам на АРТ, лицам, ранее уже проходившим лечение от ТБ, и беременным женщинам.

*Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательств*

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, имеющие неизвестный или позитивный статус ТКП и, скорее всего, не страдающие активным ТБ, должны пройти как минимум 36-месячный курс ПТИ. ПТИ следует назначать таким лицам независимо от степени иммуносупрессии, а также лицам на АРТ, лицам, ранее уже проходившим лечение от ТБ и беременным женщинам.

*Условная рекомендация, умеренное качество доказательств*

### 2.2.1 Действенность

Группа по разработке ключевых показателей рассмотрела имеющиеся доказательства полезного действия химиотерапии для профилактики заболевания ТБ (латентного заболевания, реактивации или реинфекции) у взрослых, живущих с ВИЧ. Система GRADE использовалась для анализа существующих данных о схемах лечения, включая результаты 12 рандомизированных контролируемых испытаний, использованных при Кокрановском обзоре профилактической терапии [16]. У лиц с подтвержденным, возможным или вероятным заболеванием ТБ профилактическая химиотерапия снижает общий риск развития ТБ на 33% (относительный эффект 0,67; ДИ

0,51–0,87). Для лиц с позитивной ТКП снижение риска в случае подтвержденного, возможного или вероятного ТБ повышалось до 64% (ОР [95% ДИ] 0,36 [0,22–0,61]). Хотя снижение риска среди пациентов с негативной ТКП являлось статистически незначительным и составляло 14% (ОР [95% ДИ] 0,86 [0,59,1,26]), у лиц с неизвестным статусом ТКП он снижался на 14% (ОР [95% ДИ] 0,86 [0,48, 1,52]) [16]. Группа пришла к выводу, что проведение профилактической противотуберкулезной терапии среди лиц, живущих с ВИЧ, оказывает полезное действие независимо от статуса ТКП и оказывает более значительное защитное действие среди лиц с позитивными результатами ТКП.

### 2.2.2 Схема и продолжительность курса

Группа по разработке руководящих принципов рассмотрела данные о широком спектре схем, применяемых для профилактики ТБ, и о продолжительности их применения для людей, живущих с ВИЧ, включая неопубликованные результаты трех клинических испытаний (Приложение 6). Группа проанализировала результаты исследований комбинации лекарственных препаратов, используемых для профилактики, включая изониазид (INH), рифампицин, пиразинамид и рифапентин. В восьми исследованиях сравнивалось применение только INH с другими схемами и было обнаружено, что схемы, включавшие пиразинамид, рифампицин и рифапентин, были настолько

же действенными, как и применение только изониазида, однако характеризовались более высокой токсичностью (Таблица 1).

Группа пришла к выводу, что изониазид в дозировке 300 мг/день является лекарством выбора для химиотерапии с целью профилактики ТБ у взрослых, живущих с ВИЧ. Группа также проанализировала данные о продолжительности и стойкости действия ПТИ у людей, живущих с ВИЧ. Основными результатами, которые представляли интерес для исследователей, являлись действенность ПТИ для профилактики активного ТБ, рецидивов заболевания, реинфекции и возникновение токсичных побочных реакций.

## 2.2.2.1 Таблица 1: Сравнение действенности разных лекарственных схем

Вмешательство	Схема сравнения	ОР (95% ДИ)	Качество доказательств
INH	Рифампицин и пиразинамид	1,03 (0,75–1,4)	Умеренное
INH	INH и рифампицин	0,97 (0,52–1,83)	Умеренное
INH	INH, рифампицин и пиразинамид	0,69 (0,23–1,57)	Низкое
INH и рифампицин	INH, рифампицин и пиразинамид	0,75 (0,21–1,82)	Умеренное
INH и рифапентин	INH	1,05 (0,56–1,97)	Умеренное

Группа рассмотрела имеющиеся данные об оптимальной продолжительности ПТИ (курсы продолжительностью 6, 9, 12 и 36 месяцев) (Приложение 6). Эти данные в основном касались сравнения 6-месячного и 12-месячного курсов ПТИ, но никаких существенных различий в действенности этих курсов обнаружено не было [16]. Хотя по 9-месячному курсу имеется ряд подтвержденных данных и в некоторых протоколах рекомендуется его проведение, исследований для непосредственного сравнения 6-месячного и 9-месячного курсов не проводилось. Вследствие этого Группа настоятельно рекомендует проводить 6-месячный курс лечения. Защитный эффект ПТИ со временем снижается, и его действие может продолжаться до пяти лет. Группа проанализировала появляющиеся неопубликованные данные двух клинических испытаний, результаты которых предполагают усиление полезного воздействия после 36-месячного или даже более длительного курса

ПТИ, особенно среди лиц с положительной ТКП [17,18]. С учетом того, что более продолжительные испытания дорого стоят и вряд ли будут проводиться, Группа предлагает рассматривать лечение продолжительностью как минимум 36 месяцев в качестве замены лечения в течение всей жизни. Она также подчеркивает потенциальный полезный эффект более длительного курса ПТИ для людей, живущих с ВИЧ в условиях высокой распространенности и передачи ВИЧ и ТБ. Учитывая предварительный и ограниченный характер имеющихся данных, сомнения в практической осуществимости и обеспокоенность по поводу возможности возникновения побочных реакций, Группа по разработке руководящих принципов условно рекомендует проведение 36-месячного курса ПТИ для людей, живущих с ВИЧ, в условиях высокой распространенности и передачи ТБ, в соответствии с местными условиями и национальными руководствами.

## 2.2.3 Иммунный статус и одновременное применение ПТИ и АРТ

Группа по разработке руководящих принципов проанализировала имеющиеся данные о начале ПТИ и иммунном статусе больных, включая одновременное проведение АРТ. Были изучены шесть исследований, показавших противоречивые результаты в отношении снижения риска ТБ в зависимости от иммунного статуса (Приложение 6). Дополнительный защитный эффект одновременного проведения ПТИ и АРТ был продемонстрирован в ходе двух наблюдательных исследований, проведенных в Бразилии [19] и Южной Африке [20], а также на основе субанализа данных из неопубликованного клинического испытания в Ботсване

[17]. Исходя из этих данных и потенциальной пользы одновременного проведения ПТИ и АРТ, Группа настоятельно рекомендует проведение ПТИ независимо от иммунного статуса и того, находится ли больной на АРТ. Начало и завершение курса ПТИ не должно считаться основанием для отсрочки начала АРТ для лиц, живущих с ВИЧ, которым показано такое лечение [21]. Однако Группа также признает отсутствие доказанных фактов, которые бы свидетельствовали о том, что одновременное начало ПТИ и АРТ, или отсроченное начало ПТИ являются более эффективными с точки зрения действенности, токсичности или развития синдрома иммунной реконституции.

## 2.2.4 Беременные женщины

Беременные женщины, живущие с ВИЧ, подвергаются риску ТБ, который может оказать негативное воздействие на здоровье матери и результаты развития ребенка в перинатальный период [22]. Результаты этого воздействия могут быть самыми разными: от смерти матери и новорожденного до преждевременных родов и низкой массы тела новорожденного при рождении [23]. Группа подчеркивает важность проведения скрининга на активный ТБ беременных женщин, живущих с ВИЧ, на основе клинического алгоритма, упоминавшегося выше. Это предусматривает внедрение такого клинического алгоритма в услуги по поводу ВИЧ для беременных

с целью профилактики, диагностики и лечения ТБ. Группа пришла к выводу о том, что имеющиеся данные и опыт, полученные в период до появления и после появления ВИЧ, указывают на безопасность применения ПТИ для беременных женщин. Таким образом, Группа по разработке руководящих принципов настоятельно рекомендует не считать беременность препятствием для проведения скрининга на ТБ на основе симптомов и проведения ПТИ для женщин, живущих с ВИЧ. Тем не менее, решение об оптимальном времени начала ПТИ у беременных женщин должно приниматься на основе тщательной клинической оценки.

## 2.2.5 Пациенты, ранее уже проходившие лечение от ТБ (вторичная профилактика)

Группа по разработке руководящих принципов проанализировала имеющиеся данные и обсудила возможность проведения ПТИ в качестве вторичной профилактики для людей, которые ранее уже успешно проходили лечение от ТБ. Оценка результатов четырех исследований с применением системы GRADE, включая три рандомизированных контролируемых испытания [24–26] и одно наблюдательное исследование [27], показала ценность проведения ПТИ сразу же после успешного окончания лечения от ТБ (Приложение 7). Группа настоятельно рекомендует следующее: взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, которые успешно завершили курс лечения от ТБ, должны продолжить

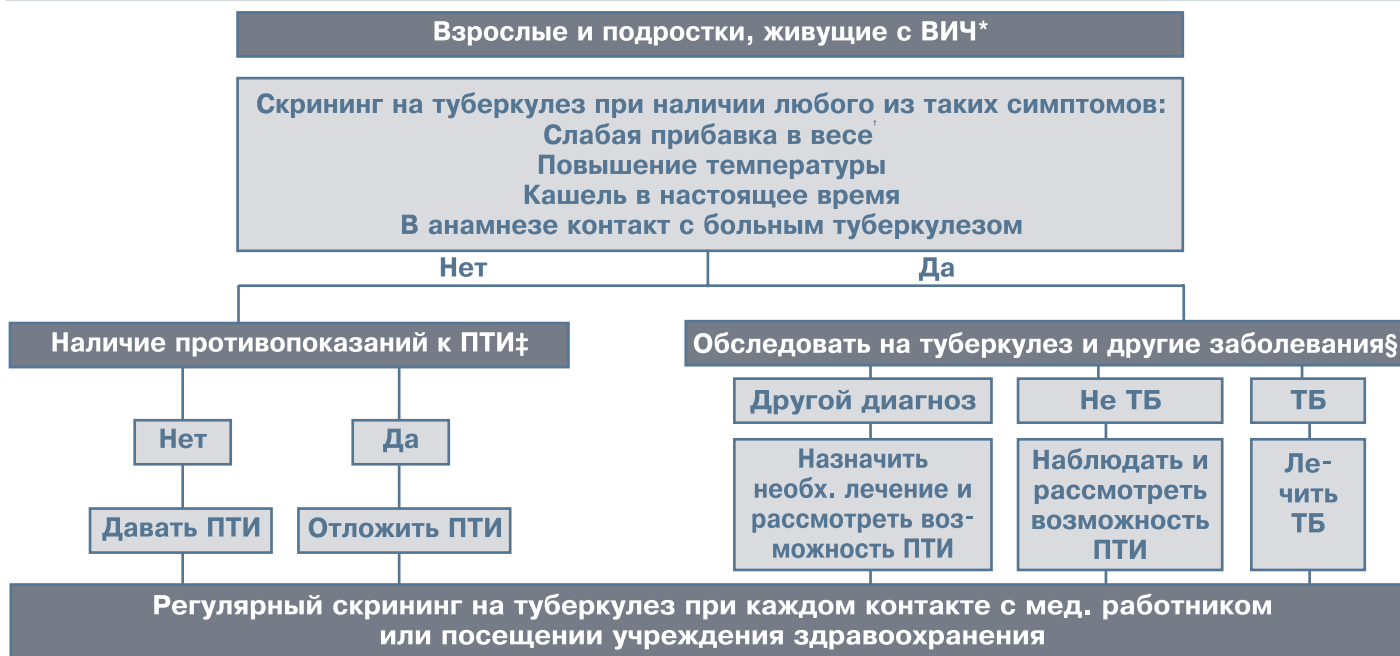
прием INH в течение последующих шести месяцев и могут принимать этот препарат в течение 36 месяцев в зависимости от местных условий (напр., высоких уровней распространенности и передачи ТБ) и действующих национальных руководств. Пока не имеется данных о потенциальной роли ПТИ для лиц, успешно завершивших курс лечения от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). В связи с этим Группа не предлагает никаких рекомендаций об использовании ПТИ после успешного лечения от МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ.

## 2.2.6 Особые группы населения

Люди, живущие с ВИЧ в местах массового скопления людей, например, в тюрьмах или лагерях беженцев или внутренне-перемещенных лиц, подвергаются более высокому риску заражения ТБ, ВИЧ-инфекцией и потребления наркотиков [2]. Особое внимание следует уделять обеспечению скрининга на ТБ и проведению ПТИ для этих групп. Потребители инъекционных наркотиков подвергаются повышенному риску сочетанной инфекции ВИЧ, ТБ и вирусных гепатитов. Скрининг на

ТБ и проведение ПТИ для потребителей инъекционных наркотиков необходимо сочетать с мерами снижения вреда, включая проведение тестирования на гепатиты В и С, и направление выявленных позитивных лиц на лечение [28]. Необходимо провести тщательную клиническую оценку, чтобы взвесить полезный эффект ПТИ для потребителей инъекционных наркотиков, одновременно инфицированных гепатитом. ПТИ не следует проводить при наличии у больного активного гепатита.

## 2.2.7 Рис. 1. Алгоритм проведения скрининга ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, в условиях распространенности ВИЧ и дефицита ресурсов



### ПРИМЕЧАНИЯ К АЛГОРИТМУ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ

\* Все взрослые и подростки должны пройти обследование на соответствие критериям для назначения АРТ. Приоритетное внимание следует уделить методам инфекционного контроля, чтобы снизить передачу *M. tuberculosis* во всех учреждениях, предоставляющих медицинскую помощь.

† По возможности следует провести рентгенографию грудной клетки, хотя это и не требуется для классификации пациентов по группам больных ТБ и неинфицированных. В условиях высокой распространенности ВИЧ и высокой распространенности

## 2.3 Выявление латентной ТБ-инфекции в условиях нехватки ресурсов

### 2.3.1 Туберкулиновая кожная проба (ТКП) и ПТИ

Проведение ТКП не является обязательным условием для начала ПТИ у людей, живущих с ВИЧ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

Люди, живущие с ВИЧ и имеющие позитивный результат ТКП, получают максимальную пользу от ПТИ; ТКП может быть использовано там, где это осуществимо, для выявления таких лиц.

*Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательств*

ТКП предполагает иммунно-компетентный ответ для выявления людей, живущих с латентной инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*. Результаты многочисленных исследований среди людей, живущих с ВИЧ, демонстрируют, что ПТИ оказывается более эффективной у людей с позитивным результатом ТКП, чем среди людей с негативным результатом [16]. Кроме того, использование ТКП позволяет сократить число пациентов, получающих ПТИ, и число лиц, которых необходимо лечить для профилактики одного случая активного ТБ. Тем не менее, в условиях нехватки ресурсов, практические трудности с проведением ТКП создают серьезные препятствия для доступа к ПТИ. К этим трудностям относятся расходы на закупку препаратов туберкулина и проведение пробы, необходимость поддерживать эффективные каналы поставок, обучение персонала методам проведения и точного интерпретации результатов пробы, а также требование к пациенту посетить клинику как минимум два раза в течение 48-72 часов, учитывая связанные с этим неудобства и расходы [29]. Кроме того, иммунологический статус пациента и негативные результаты у анергических пациентов или лиц, у которых между моментом инфицирования и проведением ТКП прошел большой срок, могут отрицательно повлиять на интерпретацию результатов пробы [30,31]. Хотя некоторые исследования указывают на то, что использование ТКП является экономически

эффективным, во всем мире запасы туберкулина ограничены, перевозка препарата обходится дорого и требует наличия адекватной холодильной цепи для обеспечения точного действия теста (см. Приложение 8). Группа по разработке руководящих принципов настоятельно рекомендует, чтобы в условиях нехватки ресурсов проведение ТКП не являлось обязательным требованием для начала ПТИ у людей, живущих с ВИЧ.

Люди, живущие с ВИЧ, с неизвестным статусом ТКП, могут начинать ПТИ после проведения скрининга на ТБ на основе симптомов. Однако, учитывая то, что больные с позитивным ТКП-статусом получают больше пользы от ПТИ по сравнению с лицами с негативным результатом ТКП, эту пробу можно проводить, если существует такая возможность. Людей, живущих с ВИЧ, с негативным результатом ТКП следует обследовать в индивидуальном порядке для оценки их личного риска контакта с ТБ и использования дополнительных преимуществ проведения ПТИ (напр., среди медицинских работников, заключенных, шахтеров и других лиц, живущих в условиях высокого уровня передачи ТБ). Там, где проведение ТКП не представляется возможным, Группа рекомендует национальным программам рассмотреть возможности использования этой пробы в перспективе, как возможного дополнительного метода с целью расширения реализации программ ПТИ.

ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (напр., выше 10%), следует уделить серьезное внимание необходимости проведения других чувствительных методов обследования.

‡ К противопоказаниям относятся: активный гепатит (острый или хронический), регулярное и чрезмерное потребление алкоголя, и симптомы полинейропатии. Туберкулез в анамнезе и текущая беременность не являются противопоказанием к проведению ПТИ. В некоторых ситуациях компонентом скрининга на соответствие критериям для начала ПТИ может быть ТКП, хоть это и не является обязательным исследованием.

§ Обследования на ТБ должны проводиться в соответствии с действующими национальными руководствами.



## 2.3.2 Анализ высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами (IGRA)

Группа по разработке руководящих принципов проанализировала оценку данных с использованием системы GRADE об использовании IGRA в качестве метода скрининга для выявления пациентов с латентной ТБ-инфекцией (Приложение 9). Рассматривались два типа IGRA: тест-система Quantiferon Gold с пробирками для сбора крови и тест-система T-Spot. В ходе двух исследований рассматривалась способность IGRA прогнозировать развитие ТБ через определенное время [32,33]. В ходе восьми исследований оценивались результаты применения тест-системы Quantiferon Gold с пробирками среди ВИЧ-инфицированных взрослых с подтвержденным ТБ, а еще в одном исследовании оценивалась чувствительность этого теста у детей, живущих с ВИЧ, у которых был диагностирован ТБ. Аналогичным образом, по результатам пяти исследований были подготовлены отчеты о чувствительности тест-системы T-Spot при применении у взрослых, живущих с ВИЧ и ТБ, а еще два исследования опубликовали отчеты о его чувствительности при применении у детей, живущих с ВИЧ, с подтвержденным ТБ.

Однако IGRA в целом не позволяет провести различие между активным ТБ и латентной инфекцией [34], а результаты этого теста бывают неточными у людей, живущих с ВИЧ, по сравнению с неинфицированными

ВИЧ. Значительно более высокий уровень неопределенных результатов тестирования был выявлен при использовании тест-системы Quantiferon Gold с пробирками для сбора крови у людей, живущих с ВИЧ, по сравнению с неинфицированными ВИЧ и среди людей с низкими показателями числа клеток CD4 по сравнению с людьми, у которых показатели числа CD4 были выше. Чувствительность теста заметно снижается среди пациентов с низким числом CD4. Аналогичным образом, хотя большинство исследований не выявили воздействия низкого числа CD4 на чувствительность теста T-Spot, как минимум в одном исследовании было обнаружено, что чувствительность значительно снижается при проведении теста среди пациентов с низким числом клеток CD4.

Группа отметила, что данные о применении IGRA для выявления латентной ТБ-инфекции у людей, живущих с ВИЧ, ограничиваются исследованиями, проведенными в условиях низкой распространенности ТБ; кроме того, отсутствуют данные о том, что IGRA позволяет определить, кому из больных применение ПТИ окажется наиболее полезным. Исходя из имеющихся данных, Группа пришла к выводу о том, что метод IGRA не рекомендуется применять для скрининга людей, живущих с ВИЧ, на соответствие критериям для начала ПТИ.

## 2.4 Вопросы, которые необходимо учесть при проведении ПТИ

### 2.4.1 Приоритеты служб по противодействию ВИЧ

Службы по лечению и помощи лицам с ВИЧ должны выбрать всесторонний подход к профилактике, диагностике и лечению ТБ, уделяя особое внимание подходу «Три И» в ответ на ВИЧ/ТБ. Группа по разработке руководящих принципов пришла к выводу о том, что проведение ПТИ в качестве одного из ключевых компонентов профилактики ВИЧ, должно входить в сферу ответственности национальных программ по СПИДу и служб, оказывающих услуги по поводу ВИЧ. Кроме того, ПТИ не следует рассматривать изолированно – это вмешательство должно стать частью набора услуг по профилактике ТБ наряду с инфекционным контролем за ТБ, ИВТБ и проведением АРТ на ранних стадиях для лиц с показателем числа CD4 <350 клеток/мм<sup>3</sup> (больные ТБ должны получать АРТ независимо от показателей числа CD4). Национальные программы по

СПИДу и организации, оказывающие услуги по поводу ВИЧ, должны обеспечить значимое вовлечение людей, живущих с ВИЧ, больных ТБ и членов их сообществ в планирование и реализацию этих вмешательств [35].

Необходимо проводить мониторинг и оценку скрининга на ТБ и проведения ПТИ в рамках созданных и рекомендованных систем МиО пациентов [36], которые должны использовать показатели, рекомендованные на международном уровне [37]. Участники мер против ВИЧ, осуществляющие скрининг на ТБ и проводящие ПТИ в условиях нехватки ресурсов вне государственных учреждений, должны обеспечить создание механизма отчетности для направления данных в единую национальную систему МиО.

## 2.4.2 ПТИ и туберкулез с лекарственной устойчивостью

Предоставление ПТИ людям, живущим с ВИЧ, не увеличивает риск развития ТБ, устойчивого к изониазиду (INH). Поэтому обеспокоенность по поводу возможного развития устойчивости к INH не должны быть препятствием к проведению ПТИ.

*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств*

Одной из причин, которую приводят в качестве аргумента против назначения ПТИ людям, живущим с ВИЧ, является обеспокоенность по поводу развития лекарственно-устойчивого ТБ. Группа по разработке руководящих принципов проанализировала данные о проведении ПТИ и лекарственно-устойчивом ТБ, которые были представлены после проведения оценки данных с использованием системы GRADE (Приложение 10). Это включало оценку восьми исследований и результатов мета-анализа, в ходе которого был сделан вывод, что развитие устойчивости к INH не имеет существенной связи с проведением ПТИ [38]. При оценке данных с использованием GRADE рассматривался относительный риск развития устойчивого к INH туберкулеза среди всех лиц, получавших изониазид, и не было выявлено статистически значимого повышения риска развития такой устойчивости (ОР 95% ДИ = 1,87 [0,65–5,38]). Кроме того, результаты исследования, которое готовится к публикации, не показало риска развития

лекарственной устойчивости после проведения ПТИ среди шахтеров, работающих на золотых шахтах, были также представлены и обсуждены [39]. Группа также отметила, что проведение регулярного скрининга на ТБ среди людей, получающих ПТИ, поможет выявить тех, у кого может развиваться ТБ, на самых ранних этапах. Такое раннее выявление позволит поставить своевременный диагноз и начать лечение, что также поможет предупредить развитие лекарственно-устойчивого ТБ. Группа отметила, что в условиях с высокой устойчивостью к INH меньшее число пациентов получают пользу от ПТИ, поэтому решение о предоставлении доступа к ПТИ для людей, живущих с ВИЧ, должно приниматься с учетом местной ситуации. Программам, осуществляющим ПТИ, также рекомендуется внедрять международные и национальные системы эпиднадзора за развитием лекарственно-устойчивого ТБ, одним из неотъемлемых компонентов которых является тестирование на ВИЧ.

## 2.4.3 Приверженность к лечению и последующее клиническое наблюдение

Группа рассмотрела данные о важности соблюдения приверженности к ПТИ (Приложение 11). Имеющиеся данные были наблюдательными и непосредственно не рассматривали вопрос, оказывало ли слабое соблюдение режима лечения отрицательное действие на индивидуальное состояние здоровья или результаты программ. Уровни приверженности к ПТИ широко варьировались – от 34% до 98%, а также был выявлен ряд факторов, позволяющих усилить приверженность [40–44].

Группа отметила, что хотя завершение лечения является важным исходом для больных и хорошей реализации программ, основной целью должно быть обеспечение того, чтобы люди не продолжали ПТИ в редких случаях развития активного ТБ или возникновения ток-

сичных побочных эффектов. Люди, живущие с ВИЧ и получающие ПТИ, должны находиться под регулярным клиническим наблюдением с учетом национальных, местных и клинических условий. Это включает проведение регулярного скрининга с использованием правила, основанного на симптомах ТБ, при каждом контакте пациента с медицинским работником. Группа отметила, что форма выпуска INH в комбинации с другими лекарственными средствами (напр., АРВ-препаратов или ПТК) позволила бы снизить количество принимаемых таблеток и усилить приверженность, и призвала в срочном порядке разработать такие комбинированные лекарственные формы. Группа настоятельно рекомендует: обеспокоенность по поводу соблюдения приверженности к лечению не должна стать препятствием к проведению ПТИ.

## 2.4.4 Экономическая эффективность ПТИ

Группа пришла к выводу о том, что имеющиеся данные об экономической эффективности ПТИ – низкого качества и имеют значительные различия в методах измерения результатов, допущениях и аналитических процедурах (Приложение 12). Было признано, что эти вопросы нуждаются в дополнительном исследовании с целью предоставления более качественной информации для процесса принятия решений в программах. Тем не менее, после рассмотрения этих данных, группа пришла

к единогласному выводу о том, что проведение ПТИ, вероятнее всего, является экономически эффективным. Это поддерживает общую рекомендацию относительно широкого применения ПТИ в рамках комплексных услуг по профилактике, помощи и лечению по поводу ВИЧ – как одну из мер надлежающей клинической практики и как меру, которая, вероятнее всего, окажется экономически эффективной.

## 3. Интенсивное выявление туберкулеза и профилактика туберкулеза у детей, живущих с ВИЧ

### 3.1 Скрининг на туберкулез

Дети, живущие с ВИЧ, у которых не наблюдается слабая прибавка веса\*, повышенная температура или постоянный кашель, вероятнее всего не больны активным ТБ.

Дети, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается один из следующих симптомов: слабая прибавка в весе\*, повышенная температура, постоянный кашель или контакт с больным ТБ в анамнезе, могут быть больны ТБ и должны быть обследованы на ТБ и другие заболевания. Если обследование не выявит наличия ТБ, таким детям следует назначить ПТИ независимо от их возраста.

\* Слабую прибавку в весе определяют как жалобы на снижение массы тела, либо очень низкая масса тела (z-значение соответствия массы тела возрасту менее -3), либо недостаточная масса тела (z-значение соответствия массы тела возрасту менее -2), либо подтвержденный факт снижения массы тела (>5%) со времени последнего посещения, либо уплощение кривой роста на соответствующем графике.

*Настоятельные рекомендации, низкое качество доказательств*

В деле расширения доступа к ранней диагностике ВИЧ-инфекции у детей в рамках профилактики, помощи и лечения ВИЧ были достигнуты положительные успехи. Неотъемлемой частью этой работы является скрининг на туберкулез, его профилактика и лечение. Данный раздел Руководящих принципов посвящен детям, живущим с ВИЧ. Однако в тех ситуациях, когда новорожденным и детям, у которых был контакт с ВИЧ, оказывают помощь в связи с ВИЧ в ожидании результатов вирусологического и серологического тестирования, к ним следует относиться, как к детям, живущим с ВИЧ, и предоставлять им необходимые услуги до момента получения результатов обследования.

Для новорожденных моложе 6 недель и неизвестным ВИЧ-статусом, а также в случае генерализованной эпидемии ВИЧ (т.е. >1% распространенности в популяции, пользующейся услугами дородовой помощи), программы настоятельно рекомендуют предоставлять услуги серологического тестирования матерям и их детям с целью установить ВИЧ-статус. Вирусологическое тестирование новорожденных, контактировавших с ВИЧ, необходимо проводить в возрасте 4-6 недель, а для тех, кто обращается позже этого срока – при первой же возможности. Детям в возрасте 12-18 месяцев рекомендуется ставить диагноз по результатам вирусологического тестирования. Однако в условиях нехватки ресурсов, где доступ к такому тестированию ограничен, в этой возрастной группе вирусологическое тестирование рекомендуется проводить только после получения положительных результатов серологического

обследования. Окончательный диагноз ВИЧ-инфекции детям в возрасте 18 месяцев и старше (с установленным или неустановленным фактом контакта с ВИЧ) можно ставить с помощью серологического тестирования, в том числе с помощью серологических экспресс-тестов, по стандартным алгоритмам тестирования, применяемым для взрослых (45).

Группа по разработке руководящих принципов подчеркивает, что среди новорожденных и детей, живущих с ВИЧ, в рамках стандартной клинической помощи необходимо проводить регулярный скрининг на туберкулез, независимо от проводимой профилактической противотуберкулезной терапии или АРТ. Однако диагностика туберкулеза у детей, как инфицированных, так и неинфицированных ВИЧ, представляет сложностью. Врачи должны быть постоянно бдительны в отношении этого заболевания и должны следовать национальным протоколам. Особенно большое значение имеет контакт новорожденного или ребенка с больным туберкулезом (независимо от типа туберкулезного процесса) по месту проживания, и это должно мотивировать врача проверить ребенка и других членов семьи на туберкулез.

Исходя из результатов данного анализа и учитывая, что исследований хорошего качества недостаточно, Группа сделала вывод о низком качестве имеющихся доказательств и недостаточности данных о том, какой должна быть оптимальная стратегия скрининга новорожденных и детей на ТБ. Была проведена оценка ряда доказательств с помощью системы GRADE,



включающей ряд систем количественных показателей в отношении детей, не инфицированных ВИЧ. Однако оказалось, что такие системы количественных показателей не являются эффективными для детей, живущих с ВИЧ (Приложение 13) (46). Доказательная база включала в себя также одно неопубликованное исследование, которое изучало сочетание признаков и симптомов, позволяющее с надежностью исключить активный туберкулез у ребенка с ВИЧ-инфекцией. Это исследование показало, что отсутствие кашля продолжительностью более 2 недель, повышения температуры и замедления роста и развития может выявить тех детей, у которых маловероятен активный туберкулез, что соответствует 99% отрицательному прогностическому значению. Таким образом, эти дети могут получать ПТИ. Аналогичным образом, наличие кашля в течение более двух недель, замедление роста и развития, повышение температуры имеет чувствительность 90% и специфичность 65%, что помогает выявлять тех детей, которые нуждаются в дальнейшем скрининге по поводу ТБ или других заболеваний (47). Еще одно исследование, в котором участвовало 1024 ребенка, сообщило о том, что потеря массы тела, кашель более двух недель и утомляемость имели чувствительность 56% и специфичность 62% (48).

Чтобы способствовать реализации программы и повышения вероятности выявления детей без активного ТБ, которым показана ПТИ, Группа рекомендует, чтобы показатель продолжительности кашля как правила скрининга сократить до наличия кашля, что соответствует рекомендациям для подростков и взрослых. В отличие от правила скрининга для взрослых и подростков данная рекомендация базируется на экспертном мнении, а врачам необходимо расширить дифференциальную диагностику и включать в нее и другие заболевания, которые могут вызывать кашель, повышение температуры и замедление роста и развития у детей с ВИЧ. Аналогичным образом, если в анамнезе у ребенка, живущего с ВИЧ, есть контакт с больным туберкулезом, то врачи должны искать туберкулез более тщательно.

Согласно рекомендациям Группы маловероятно, что детей с ВИЧ, не адекватно набирающих вес, у которых наблюдается повышение температуры и кашель, имеется активный ТБ, поэтому им следует предлагать ПТИ (см. ниже рекомендации по возрастным группам). И соответственно дети с ВИЧ с любым из таких симптомов, как слабая прибавка в весе, повышение температуры, кашель и контакт с больным туберкулезом, могут иметь туберкулез и должны быть обследованы на туберкулез и другие заболевания. Если обследование не выявит ТБ, таким детям следует назначать ПТИ независимо от возраста (Рис. 2).

## 3.2 Схема и продолжительность курса

Дети старше 12 месяцев, живущие с ВИЧ, и с низкой вероятностью активного ТБ по результатам оценки симптомов и не имевшие контактов с больными ТБ, должны пройти шестимесячный курс ПТИ (10 мг/кг в день) в рамках комплексного набора услуг по профилактике ВИЧ и помощи по поводу ВИЧ.

Среди детей младше 12 месяцев, живущих с ВИЧ, только те дети, которые имели контакт с больным ТБ и прошли обследование на ТБ (с использованием специальных исследований), должны пройти шестимесячный курс ПТИ, если обследование не выявило признаков заболевания ТБ.

*Настоятельные рекомендации, среднее качество доказательств*

Все дети, живущие с ВИЧ, успешно прошедшие курс лечения ТБ, должны дополнительно пройти шестимесячный курс ПТИ.

*Условные рекомендации, низкое качество доказательств*

Два исследования подошли для оценки уровня доказательности по методике GRADE (Приложение 14). В одном исследовании речь идет о значительной пользе для детей, получающих изониазид в течение шести месяцев, особенно в отношении существенного снижения показателя смертности (49). Однако результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в Южной Африке, продемонстрировали, что когда ВИЧ-инфицированные дети с отсутствием данных о возможном контакте с больным туберкулезом

выявляются в первые три или четыре месяца жизни, то при условии быстрого доступа к АРТ и тщательного контроля по поводу возможного контакта с больным туберкулезом или заболевания, то пользы от ПТИ нет (Madhi 2008, неопубликовано).

И поэтому, исходя из этого, Группа рекомендует всем детям, живущим с ВИЧ, старше 1 года и малой вероятностью активного ТБ, получать ПТИ в течение шести месяцев как компонент комплексной помощи при

ВИЧ. Что касается детей до 12 месяцев, то только те, кто был обследован на туберкулез (с помощью специальных методов), должны получать ПТИ в течение шести месяцев, при условии, что такое обследование туберкулеза не выявит. В отличие от взрослых и подростков для детей нет доказательств в пользу применения изониазида дольше, чем шесть месяцев. Поэтому Группа пришла к выводу о том, что до получения дополнительных данных нельзя рекомендовать детям изониазид курсом дольше, чем шесть месяцев.

Также нет доказательств, что повторный курс ПТИ будет для детей полезен.

Изониазид необходимо давать в дозе 10 мг/кг массы тела, желательно параллельно с изониазидом давать витамин B6 в дозе 25 мг в сутки. Все имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что изониазид не оказывает токсического воздействия на детский организм, даже у тех, кто получает АРТ. В таблице ниже приводится упрощенная схема приема для детей (общая доза 10 мг изониазида на кг в сутки).

Масса тела (кг)	Кол-во таблеток изониазида по 100 мг, необходимое для приема (общая доза 10 мг/кг/в сутки)	Доза (мг)
<5	½ таблетки	50
5,1-9,9	1 таблетка	100
10-13,9	1 ½ таблетки	150
14-19,9	2 таблетки	200
20-24,9	2 ½ таблетки	250
>25	3 таблетки или одна таблетка для взрослого	300

### 3.3 Вторичная профилактика и ПТИ с АРТ у детей

#### 3.3.1 Вторичная профилактика

Группа отметила, что нет доказательств того, что нужно использовать ПТИ у детей, живущих с ВИЧ, после успешного лечения туберкулеза. Однако, как и взрослые, дети, живущие с ВИЧ, подвержены реинфекции и повторному заболеванию туберкулезом. Поэтому условные рекомендации Группы состоят в том, что все дети, живущие с ВИЧ, и проживающие в регионе с высокой распространенностью туберкулеза

и возможностью его передачи, должны получать ПТИ в течение дополнительных шести месяцев. ПТИ можно начинать сразу после последнего приема противотуберкулезных препаратов или позже. Скрининг на туберкулез необходимо проводить у всех детей, живущих с ВИЧ, независимо от предыдущего противотуберкулезного лечения, при каждом посещении ЛПУ (Приложение 13).

#### 3.3.2 ПТИ на фоне АРТ у детей

Группа пришла к заключению об отсутствии данных по эффективности ПТИ у детей в зависимости от степени их иммуносупрессии. Было отмечено, однако, что исходя из принципа биологической вероятности, можно экстраполировать данные по взрослым и

подросткам на детей. Поэтому условные рекомендации Группы для детей состоят в сочетанном применении ПТИ и АРТ. Группа также акцентирует внимание на том, что не следует отсрочивать АРТ в связи с началом или завершением курса ПТИ (45).

### 3.4 Роль ТКП и IGRaB в принятии решения о назначении детям ПТИ

Группа сделала вывод, так же как и в рекомендациях для взрослых, что для назначения ПТИ ТКП не нужна и поэтому не должна быть обязательным компонентом стандартных обследований для определения необходимости назначения ПТИ (Приложение 9). Однако Группа отметила, что ТКП может предоставить важную дополнительную информацию при подозрении на туберкулез, особенно если в анамнезе нет контакта с больным туберкулезом. Хотя положительная ТКП может

свидетельствовать об инфицировании микобактерией, обычно *Mycobacterium tuberculosis*, основным недостатком ТКП в диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей состоит в ее переменной чувствительности. Важными клиническими причинами получения ложноположительных результатов являются тяжелые нарушения питания, тяжелое течение туберкулеза и ВИЧ-инфекция. Поэтому там, где есть возможность сделать ТКП, она может быть использована для диагностики

активного туберкулеза у детей, а также для скрининга на ЛТБИ.

Так же как ТКП, IGRA не может провести различия между инфицированием *M. tuberculosis* и активным туберкулезом. Есть обнадеживающие данные, которые свидетельствуют о том, что IGRA обладает большей чувствительностью, чем ТКП у ВИЧ-инфицированных детей, включая детей с низким количеством CD4 и/или нарушениями питания (50-52). Кроме того, известна ее высокая специфичность для инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, и в отличие от ТКП на IGRA не влияет предыдущая вакцинация БЦЖ или контакт с

микобактерией в окружающей среде. Однако необходимо иметь больше доказательств, а также нужно обращать внимание на вопросы практического применения IGRA, которые являются универсальными для большинства стран, где распространена ВИЧ-инфекция (стоимость, необходимое лабораторное оборудование и возможность забора венозной крови). Поэтому настоятельные рекомендации Группы состоят в том, что на данный момент нет достаточной доказательной базы, чтобы рекомендовать IGRA для выявления детей для проведения ПТИ, кроме использования в рамках научных исследований, где применяются валидированные лабораторные методики (53).

### 3.5 Рисунок 2: Алгоритм проведения скрининга на ТБ у детей старше 1 года, живущих с ВИЧ



#### ПРИМЕЧАНИЯ К АЛГОРИТМУ ДЛЯ ДЕТЕЙ

\* Все дети и новорожденные до года должны получать ПТИ, если у них в анамнезе есть бытовой контакт с больным туберкулезом.

† Слабая прибавка в весе определяется как жалобы на снижение массы тела, либо очень низкая масса тела (z-значение соответствия массы тела возрасту менее -3), либо недостаточная масса тела (z-значение соответствия массы тела возрасту менее -2), либо подтвержденный факт снижения массы тела (>5%) со времени последнего посещения, либо уплощение кривой роста на соответствующем графике.

‡ К противопоказаниям относятся: активный гепатит (острый или хронический) и симптомы полинейропатии. Туберкулез в анамнезе не должен быть противопоказанием к проведению ПТИ. В некоторых ситуациях компонентом скрининга на соответствие критериям для начала ПТИ может быть ТКП, хоть это и не является обязательным исследованием.

§ Обследования на ТБ должны проводиться в соответствии с действующими национальными руководствами.

## 4. Пробелы в научно-исследовательской работе

В результате обзора доказательной базы с целью формулировки рекомендаций были выявлены неудовлетворенные потребности со стороны научно-исследовательской работы (Приложение 15). Группа обсудила приоритетные потребности в этой сфере, которые следует удовлетворить, чтобы обновить данные руководящие принципы. Далее представлены основные вопросы, которые Группа определила в разных разделах, включенных в данный документ. Совершенно необходимо, чтобы исследовательское,

донорское и научное сообщества ускорили проведение исследовательской работы для восполнения указанных пробелов с целью влияния на стратегический курс и практическую реализацию программы. Совместно с ключевыми организациями, работающими в сфере туберкулеза и ВИЧ в мире, ВОЗ разработала документ, в котором обобщены общие приоритеты в исследовательской работе в сфере туберкулеза и ВИЧ и который затрагивает указанные пробелы в более широком контексте (54).

### 4.1 Скрининг на туберкулез

- Необходим новый доступный тест, который поможет выявлять лиц с активным туберкулезом, ЛТБИ и лиц, не инфицированных *M. tuberculosis*; особое внимание следует обратить на новые диагностические возможности у детей.
- Роль IGRA у людей, живущих с ВИЧ, инфицированных *M. tuberculosis*, с активным туберкулезом или без него; необходимо иметь информацию о связи между проведением IGRA и иммунным статусом.
- Использование ТКП у людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, с акцентом на определение частоты такого обследования с целью определить восстановление иммунитета и/или бустер-эффект у тех, у кого изначально ТКП была негативной.
- Оптимальный алгоритм скрининга на туберкулез для использования в разных ситуациях с разной распространенностью туберкулеза и ВИЧ, с тем чтобы правильно и вовремя назначать профилактическое лечение.
- Оптимальная частота скрининга на активный туберкулез людей, живущих с ВИЧ, с помощью анкеты, включающей в себя разные симптомы.
- Оценка рекомендованного ВОЗ алгоритма диагностики туберкулеза с помощью инновационных методик, таких как микроскопия со светодиодной подсветкой LED, экспресс-культура и методов, использующих полимеразную цепную реакцию (ПЦР).
- Дальнейшая валидация алгоритма скрининга в разных условиях реализации программ.
- Влияние ИВТБ на внутрибольничное инфицирование, особенно среди людей, живущих с ВИЧ, медработников и/или членов их семей.
- Оптимальный диагностический алгоритм для диагностики туберкулеза после скрининга на туберкулез с целью определения необходимости ПТИ.

### 4.2 Профилактическое лечение туберкулеза

- Оптимальная продолжительность, безопасность, эффективность и экономическая эффективность ПТИ как отдельного курса или ПТИ и АРТ вместе для сокращения риска развития активного туберкулезного процесса в сравнении только с АРТ у людей, живущих с ВИЧ, особенно в условиях реализации программы.
- Соединение в одной лекарственной форме изониазида и витамина B6 с котримоксазолом, а также с антиретровирусными препаратами в фиксированных дозах, и оценка эффективности и экономичности таких комбинированных препаратов с фиксированной дозой.
- Проводить дальнейшую оценку роли витамина B6 у людей, живущих с ВИЧ.
- Оценить эффективность и возможность проведения ПТИ у детей длительным курсом.
- Изучить эффективность ПТИ у людей с сочетанной инфекцией ВИЧ и гепатита С (ВГС).
- Определить оптимальную схему и стратегию ПТИ для тех, у кого наблюдается или подозревается лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к препарату.
- Исход лечения туберкулеза в случае «туберкулеза прорыва» у людей, живущих с ВИЧ.
- Оптимальное время для начала ПТИ относительно начала АРТ.
- Для тех, кому назначают ПТИ пожизненно, есть ли смысл прекращать ее после реконституции иммунитета?
- Взаимодействие между ПТИ и другими препаратами, особенно в контексте сочетания инфекции с вирусным гепатитом.
- Моделирующие исследования для определения рисков и преимуществ ПТИ: основные моменты – это заболеваемость и распространенность ВИЧ и туберкулеза, риск по туберкулезу со стороны иммунного статуса, влияние АРТ на профилактику как ВИЧ, так и туберкулеза, дополнительные преимущества ПТИ, распространенность устойчивости к изониазиду и рифампицину, иммунный статус и статус ТКП.

## 4.3 Операционные научные исследования

- Возможные ограничения ПТИ в популяциях с высокой распространенностью туберкулеза, устойчивого к изониазиду.
- Риски и преимущества (ошибочного) назначения изониазида лицам с невыявленным активным туберкулезом.
- Эффективность программ ПТИ в условиях ограниченных ресурсов; экономическая эффективность и выгодность затрат для здравоохранения и пациентов.
- ПТИ и отдельные группы населения: преимущества и длительность у медработников, живущих с ВИЧ; частота скрининга; преимущества для медработников с отрицательными результатами ТКП; дети, контактировавшие с ВИЧ.
- Как реализовывать краткосрочную или пожизненную ПТИ, учитывая особенности программ мониторинга и отдельных лиц (т.е. клинический статус и приверженность).
- Эпиднадзор за лекарственной устойчивостью на популяционном уровне для определения влияния программ ПТИ на устойчивый туберкулез в сообществе, в том числе на повышение или снижение показателей монорезистентности к изониазиду и рифампицину, а также показателей МЛУ-ТБ.
- Оценить потенциал лучших национальных программ или служб в осуществлении руководящей роли в деле реализации ПТИ (напр., ВИЧ, охрана материнства и детства (ОМД), туберкулез, все программы).
- Оптимальное предоставление услуг ПТИ и других видов помощи при ВИЧ-инфекции для особых групп, в том числе матерей и детей.



## 5. Литература

1. WHO. *Global tuberculosis control: a short update to the 2010 Report*. December 2009. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010.
2. Getahun H et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:S201–S207; doi:10.1086/651492.
3. WHO. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/2004.1).
4. WHO. *Three I's for HIV/TB Meeting Report. Intensified case-finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2008.
5. Wood R et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control. *American Journal for Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, 175:87–93.
6. Kimerling ME et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6:988–994.
7. De Cock KM, Chaisson RE. Will DOTS do it? A reappraisal of tuberculosis control in countries with high rates of HIV infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:457–465.
8. Lawn SD, Shattock RJ, Griffin GE. Delays in the diagnosis of tuberculosis: a great new cost. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:485–486.
9. Nachege J et al. Tuberculosis active case-finding in a mother-to-child HIV transmission prevention programme in Soweto, South Africa. *AIDS*, 2003, 17:1398–1400.
10. Burgess AL et al. Integration of tuberculosis screening at an HIV voluntary counselling and testing centre in Haiti. *AIDS*, 2001, 15:1875–1879.
11. WHO/UNAIDS. WHO and UNAIDS policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly Epidemiological Record*, 1999, 74:385–400.
12. WHO. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
13. WHO. *Handbook for guidelines development*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2009.
14. Atkins D et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 2004, 328:1490.
15. Getahun H et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Medicine*, 2011, 8(1): e1000391. doi:10.1371/journal.pmed.1000391.
16. Akolo C et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 1:CD000171.
17. Samandari TM et al.; and IPT Trial Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of 6 vs 36 months isoniazid TB preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 16–19 February 2010 [Paper 104LB].
18. Martinson NB et al. Novel regimens for treating latent TB in HIV-infected adults in South Africa: a randomized clinical trial. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, 8–11 February 2009 [Paper 36bLB].
19. Golub JE 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, 21:1441–1448.
20. Golub JE et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*, 2009, 23:631–636.
21. WHO. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach, 2009 revision*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2009.
22. Gupta A et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:241–249.
23. Pillay T et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4:155–165.
24. Perriens JH et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332:779–784.
25. Haller L et al. Isoniazid plus sulphadoxine–pyrimethamine can reduce morbidity of HIV-positive patients treated for tuberculosis in Africa: a controlled clinical trial. *Chemotherapy*, 1999, 45:452–465.
26. Fitzgerald DW et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356:1470–1474.
27. Churchyard GJ et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS*, 2003, 17:2063–2070.
28. WHO. *Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: an integrated approach*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.404; WHO/HIV/2008.750).
29. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2006, 6:413–422.

30. Moline JM, Markowitz SB. Medical surveillance for workers exposed to tuberculosis. *Occupational Medicine*, 1994, 9:695–721.
31. Markowitz N et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 1993, 119:185–193.
32. Aichelburg MC et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:954–962.
33. Clark SA et al. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 2007, 150:238–244.
34. Dheda K et al. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs low-burden settings. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2009, 15:188–200.
35. WHO. *Three interlinked patient monitoring systems for HIV Care/ART, MCH/PMTCT and TB/HIV: standardized minimum data set and illustrative tools*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2009.
36. WHO, UNAIDS and OGAC. *A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.414; WHO/HTM/HIV 09.01).
37. Granich R et al. Prevention of tuberculosis in people living with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:S215–S222; doi:10.1086/651494.
38. Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:744–751.
39. Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24:1051–1055.
40. Halsey NA et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*, 1998, 351:786–792.
41. Souza CT et al. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2009, 104:462–467.
42. Hawken MP et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*, 1997, 11:875–882.
43. Mwinga A et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*, 1998, 12:2447–2457.
44. Whalen CC et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda–Case Western Reserve University Research Collaboration. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:801–808.
45. WHO. *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010.
46. Edwards DJ, Kitetele F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11:263–269.
47. Song R et al. Evaluation of TB screening approaches among HIV-infected children – Rwanda, 2008. 5th IAS conference on HIV pathogenesis and treatment, 19–22 July 2009 [Abstract no TUPEB132].
48. Marais BJ et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006, 118:e1350–1359.
49. Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2007, 334:136.
50. Mandalakas AM et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12:417–423.
51. Liebeschuetz S et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*, 2004, 364:2196–2203.
52. Davies MA et al. Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. *AIDS*, 2009, 23:961–969.
53. WHO/The Union. *Guidance for national tuberculosis and HIV programmes on the management of tuberculosis in HIV-infected children: recommendations for a public health approach*. 2010. Available at: [http://www.tbcta.org// Uploaded\\_files/Zelf/TBHIVchildfinaldoc1203101268950707.pdf](http://www.tbcta.org//Uploaded_files/Zelf/TBHIVchildfinaldoc1203101268950707.pdf) (accessed on 26 October 2010).
54. WHO. *Priority research questions for TB/HIV in HIV-prevalent and resource-limited settings*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010.

## 6. Отдельные профили GRADE

**Таблица 1 по GRADE: Скрининг взрослых и подростков на туберкулез**

Какое сочетание симптомов вместе с рентгенографией или без нее является оптимальным в качестве метода скрининга для выявления тех людей, живущих с ВИЧ, которые соответствуют критериям лечения ЛТБИ и диагностики активного туберкулеза?

**Литература:** Ayles et al. 2009; Corbett et al. 2010; Cain et al. 2010; Corbett et al. 2007; Lewis et al. 2009; Shah et al. 2009; Kimerling et al. 2002; Lawn et al. 2009; Chheng et al. 2008; Getahun et al. (in press)

Любой из таких симптомов как кашель в настоящее время, повышение температуры, ночные поты, потеря массы тела как оптимальное сочетание симптомов для проведения скрининга			
Значения и степень их достоверности	Количество участников (исследований)	Качество доказательств	Значение
Отрицательное прогностическое значение			
0,97 (95% ДИ: 0,97, 0,98)	8148 (9 исследований)	Умеренное	Очень большое
Чувствительность			
0,79 (95% ДИ: 0,75, 0,82)	8148 (9 исследований)	Умеренное	Очень большое
Специфичность			
0,49 (95% ДИ: 0,29, 0,70)	8148 (9 исследований)	Умеренное	Большое
Любой из таких симптомов как кашель в настоящее время, повышение температуры, ночные поты, потеря массы тела или патология по данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) как оптимальное сочетание симптомов для проведения скрининга			
Отрицательное прогностическое значение			
0,98 (95% ДИ: 0,97, 0,99)	2805 (4 исследования)	Умеренное	Очень большое
Чувствительность			
0,90 (95% ДИ: 0,66, 0,97)	2805 (4 исследования)	Умеренное	Очень большое
Специфичность			
0,38 (95% ДИ: 0,12, 0,73)	2805 (4 исследования)	Умеренное	Большое



## Таблица 2 по GRADE: Скрининг детей на туберкулез

Какое сочетание симптомов и диагностических методов является оптимальным как метода скрининга с целью выявления тех ВИЧ-инфицированных детей, которые соответствуют критериям лечения ЛТБИ?

**Литература:** Song et al. 2009

Оценка качества							
Оценка качества	Дизайн (кол-во участников)	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы	Качество доказательств
Любой из таких симптомов как кашель $\geq 2$ недель, повышение температуры или отставание в росте и развитии							
Отрицательное прогностическое значение 0,99							
1	Наблюдательное исследование (303)	Большие недостатки*	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет#		Низкое
Чувствительность 0,90							
1	Наблюдательное исследование (303)	Большие недостатки*	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет#		Низкое
Специфичность 0,65							
1	Наблюдательное исследование (303)	Большие недостатки*	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет#		Низкое
Положительное прогностическое значение 0,15							
1	Наблюдательное исследование (303)	Большие недостатки*	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет#		Низкое

В качестве «золотого стандарта» взяли сочетание посева и рентгенографических данных, что не является самым лучшим «золотым стандартом». Это исследование не могло иметь самое высокое качество доказательств, поскольку это наблюдательное исследование и потому, что «золотой стандарт» не был определен надлежащим образом.

\* Маловероятно, что использованный здесь контрольный стандарт сможет правильно отнести всех детей с инфекцией к соответствующему классу. Более того, образцы мокроты забирали только у тех детей, у которых были признаки и симптомы, предполагающие туберкулез, или обнаруживалась патология на рентгенографии ОГК.

# Доверительные интервалы для чувствительности и специфичности не сообщались.

### Таблица 3 по GRADE: Эффективность изониазида в сравнении с плацебо у лиц с любым результатом ТКП

**Литература:** Pape et al. 1993; Whalen et al. 1997; Hawken et al. 1997; Mwinga et al. 1998; Fitzgerald et al. 2001; Gordin et al. 1997; Rivero et al. 2003; Whalen et al. 1997 – anergy

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Заблеваемость активным туберкулезом (вероятная, возможная, подтвержденная) (наблюдение 1-3 года; клиническое обследование, рентгенография ОГК, мокрота на КУБ)						
8	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет <sup>1</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Подтвержденный туберкулез (наблюдение 1-3 года; подтверждено результатами посева)						
5	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Смертность (от любой причины) (наблюдение 1-3 года; данные больничной документации)						
7	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>2</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Прогрессирование ВИЧ-инфекции (наблюдение 1-3 года; клинические и иммунологические критерии)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>2</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Побочные реакции на препарат, которые ведут к прерыванию терапии (наблюдение 1-3 года; клинический и лабораторный текущий контроль)						
7	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет

<sup>1</sup> В трех из восьми исследований результат свидетельствует об обратном эффекте.

<sup>2</sup> Разные направления эффекта в разных исследованиях.

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Профилактика изониазидом	Контроль	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
85/2152 (3,9%)	123/1984 (6,2%)	ОР 0,67 (0,51-0,87)	на 20 меньше на 1000 (на 8 меньше - на 30 меньше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 7 меньше на 1000 (на 3 меньше - на 10 меньше)		
	50%		на 165 меньше на 1000 (на 65 меньше - на 245 меньше)		
34/1037 (3,3%)	123/1984 (6,2%)	ОР 0,72 (0,47-1,11)	на 13 меньше на 1000 (на 24 меньше - на 5 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 6 меньше на 1000 (на 11 меньше до на 2 больше)		
	50%		на 140 меньше на 1000 на 265 меньше - на 55 больше)		
427/2152 (19,8%)	419/1984 (21,1%)	ОР 0,95 (0,85-1,06)	на 11 меньше на 1000 (на 32 меньше - на 13 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	5%		на 3 меньше на 1000 (на 7 меньше - на 3 больше)		
	50%		на 25 меньше на 1000 (на 75 меньше - на 30 больше)		
41/184 (22,3%)	43/171 (25,1%)	ОР 0,88 (0,6-1,28)	на 30 меньше на 1000 (на 101 меньше - на 70 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	10%		на 12 меньше на 1000 (на 40 меньше - на 28 больше)		
	50%		на 60 меньше на 1000 (на 200 меньше - на 140 больше)		
56/2026 (2,8%)	33/1873 (1,8%)	ОР 1,66 (1,09-2,51)	на 12 больше на 1000 (на 2 больше - на 27 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 больше на 1000 (на 0 больше - на 0 больше)		
	20%		на 132 больше на 1000 (на 18 больше - на 302 больше)		

## Таблица 4 по GRADE: Эффективность изониазида в сравнении с плацебо у лиц с положительной ТКП

**Литература:** Pape et al. 1993; Whalen et al. 1997; Hawken et al. 1997; Mwinga et al. 1998

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Заболеваемость активным туберкулезом (возможная, вероятная, подтвержденная) (наблюдение 1-3 года; клиническое обследование, рентгенография ОГК, мокрота на КУБ)						
4	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Подтвержденный диагноз туберкулеза (наблюдение 1-3 года; по результатам посева)						
1	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>1</sup>	Большого отклонения нет	Большая <sup>2</sup>	Нет
Смертность (от любой причины) (наблюдение 1-3 года; данные больничной документации)						
3	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет <sup>3</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Прогрессирование ВИЧ-инфекции (наблюдение 1-3 года; клинические и иммунологические критерии)						
1	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>1</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет

<sup>1</sup> Есть только одно исследование, в ходе которого изучался такой результат.

<sup>2</sup> Малая выборка и широкий ДИ.

<sup>3</sup> Mwinga и соавторы сообщают об обратном эффекте.

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Профилактика изониазидом	Контроль	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
18/693 (2,6%)	46/618 (7,4%)	ОР 0,36 (0,22-0,61)	на 48 меньше на 1000 (на 29 меньше - на 58 меньше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 13 меньше на 1000 (на 8 меньше - на 16 меньше)		
	50%		на 320 меньше на 1000 (на 195 меньше - на 390 меньше)		
0/52 (0%)	4/60 (6,7%)	ОР 0,13 (0,01-2,32)	на 58 меньше на 1000 (на 66 меньше - на 88 больше)	⊗⊗○○ НИЗКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 17 меньше на 1000 (на 20 меньше - на 26 больше)		
	50%		на 435 меньше на 1000 (на 495 меньше - на 660 больше)		
71/693 (10,2%)	84/618 (13,6%)	ОР 0,74 (0,55-1)	на 35 меньше на 1000 (на 61 меньше - на 0 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 5 меньше на 1000 (на 9 меньше - на 0 больше)		
	50%		на 130 меньше на 1000 (на 225 меньше - на 0 больше)		
6/11 (54,5%)	38/25 (152%)	ОР 0,36 (0,15-0,85)	на 973 меньше на 1000 (на 228 меньше - на 1292 меньше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	10%		на 64 меньше на 1000 (на 15 меньше - на 85 меньше)		
	50%		на 320 меньше на 1000 (на 75 меньше - на 425 меньше)		

## Таблица 5 по GRADE: Эффективность изониазида в сравнении с плацебо у лиц с отрицательной ТКП

**Литература:** Fitzgerald et al. 2001; Gordin et al. 1997; Hawken et al. 1997; Mwinga et al. 1998; Pape et al. 1993; Rivero et al. 2003; Whalen et al. 1997 – anergy

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Активный туберкулез (возможный, вероятный, подтвержденный) (наблюдение 1-3 года; клиническое обследование, рентгенография ОГК, мокрота на КУБ)						
7	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет <sup>1</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Подтвержденный диагноз туберкулеза (наблюдение 1-3 года; по результатам посева)						
3	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>2</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Смертность (от любой причины) (наблюдение 1-3 года; данные больничной документации)						
7	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Прогрессирование ВИЧ-инфекции (наблюдение 1-3 года; клинические и иммунологические критерии)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>3</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет

<sup>1</sup> Fitzgerald с соавт. и Hawken с соавт. продемонстрировали обратный эффект.

<sup>2</sup> Разные направления эффекта в разных исследованиях.

<sup>3</sup> Обратный эффект.

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Профилактика изониазидом	Контроль	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
49/1297 (3,8%)	54/1193 (4,5%)	ОР 0,86 (0,59-1,26)	на 6 меньше на 1000 (на 19 меньше - на 12 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 3 меньше на 1000 (на 8 меньше - на 5 больше)		
	50%		на 70 меньше на 1000 (на 205 меньше - на 130 больше)		
12/521 (2,3%)	15/500 (3%)	ОР 0,76 (0,36-1,61)	на 7 меньше на 1000 (на 19 меньше - на 18 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 5 меньше на 1000 (на 13 меньше - на 12 больше)		
	50%		на 120 меньше на 1000 (на 320 меньше - на 305 больше)		
328/1297 (25,3%)	298/1193 (25%)	ОР 1,02 (0,9-1,16)	на 5 больше на 1000 (на 25 меньше - на 40 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 0 больше на 1000 (на 2 меньше - на 3 больше)		
	50%		на 10 больше на 1000 (на 50 меньше - на 80 больше)		
35/146 (24%)	32/146 (21,9%)	ОР 1,10 (0,72-1,69)	на 22 больше на 1000 (на 61 меньше - на 151 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	10%		на 10 больше на 1000 (на 28 меньше - на 69 больше)		
	50%		на 50 больше на 1000 (на 140 меньше - на 345 больше)		

## Таблица 6 по GRADE: Эффективность изониазида в сравнении с плацебо у лиц с неизвестным статусом ТКП

Литература: Mwinga et al. 1998; Hawken et al. 1997

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Заблеваемость активным туберкулезом (вероятная, возможная, подтвержденная) (наблюдение 1-3 года; клиническое обследование, рентгенография ОГК, мокрота на КУБ)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>1</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Подтвержденный диагноз туберкулеза (наблюдение 1-3 года; по результатам посева)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Смертность (от любой причины) (наблюдение 1-3 года; данные больничной документации)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Прогрессирование ВИЧ-инфекции (наблюдение 1-3 года; клинические и иммунологические критерии)						
0	Доказательств нет					Нет

<sup>1</sup> Обратный эффект.



Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Профилактика изониазидом	Контроль	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
18/162 (11,1%)	23/173 (13,3%)	ОР 0,86 (0,48-1,52)	на 19 меньше на 1000 (на 69 меньше - на 69 больше)	⊗⊗⊗⊗ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 3 меньше на 1000 (на 10 меньше - на 10 больше)		
	50%		на 70 меньше на 1000 (на 260 меньше - на 260 больше)		
22/464 (4,7%)	28/466 (6%)	ОР 0,79 (0,46-1,36)	на 13 меньше на 1000 (на 32 меньше - на 22 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 4 меньше на 1000 (на 11 меньше - на 7 больше)		
	50%		на 105 меньше на 1000 (на 270 меньше - на 180 больше)		
28/162 (17,3%)	37/173 (21,4%)	ОР 0,81 (0,52-1,27)	на 41 меньше на 1000 (на 103 меньше - на 58 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 4 больше на 1000 (на 10 меньше - на 5 больше)		
	50%		на 95 больше на 1000 (на 240 меньше - на 130 больше)		
0/0 (0%)	0/0 (0%)	ОР 0 (0-0)	на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		

## Таблица 7 по GRADE: Продолжительность ПТИ у взрослых – 6-месячный курс лечения изониазидом по сравнению с 36-месячным курсом

**Литература:** Martinson et al.2009; Samandari et al. 2009

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Заболееваемость активным туберкулезом (вероятная, возможная, подтвержденная) (наблюдение 1-3 года; клиническое обследование, рентгенография ОГК, мокрота на КУБ)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет <sup>1</sup>	Больших противоречий нет	Большое <sup>2,3,4</sup>	Большой неточности нет	Нет
Подтвержденный диагноз туберкулеза (наблюдение 1-3 года; по результатам посева)						
1	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большое	Большой неточности нет	Нет
Смертность (от любой причины) (наблюдение 1-3 года; данные больничной документации и карточек пациентов)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет <sup>1</sup>	Больших противоречий нет	Большое <sup>2,3,4</sup>	Большой неточности нет	Нет
Прогрессирование ВИЧ-инфекции						
0 <sup>5</sup>	Доказательств нет					Нет
Побочные реакции на препараты, ведущие к прерыванию терапии (наблюдение 36 месяцев; лабораторный текущий контроль и клиническая оценка)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>6</sup>	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет

<sup>1</sup> В ходе исследования в Соуэто не проводилось прямого сравнения, это было исследование с четырьмя группами, призванное сравнить эффективность разных схем.

<sup>2</sup> В ходе исследования в Соуэто рассматривались ТКП-положительные пациенты, в то время как в клиническое испытание BOTUSA включали как ТКП-положительных, так и ТКП-негативных пациентов.

<sup>3</sup> Среднее арифметическое исходное значение CD4 было >500 кл./мм<sup>3</sup> в исследовании Soweto и около 200 кл./мм<sup>3</sup> в клиническом испытании BOTUSA.

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Постоянная профилактика изониазидом	Профилактика изониазидом 6 месяцев	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
20/997 (2%)	46/1150 (4%)	ОР 0,50 (0,29-0,84)	на 20 меньше на 1000 (на 6 меньше - на 28 меньше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 10 меньше на 1000 (на 3 меньше - на 14 меньше)		
	50%		на 250 меньше на 1000 (на 80 меньше - на 355 меньше)		
14/997 (1,4%)	33/1150 (2,9%)	ОР 0,48 (0,26-0,9)	на 15 меньше на 1000 (на 3 меньше - на 21 меньше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 10 меньше на 1000 (на 2 меньше - на 15 меньше)		
	50%		на 260 меньше на 1000 (на 50 меньше - на 370 меньше)		
15/997 (1,5%)	40/1150 (3,5%)	ОР 0,43 (0,24-0,78)	на 20 меньше на 1000 (на 8 меньше - на 26 меньше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	10%		на 57 меньше на 1000 (на 22 меньше - на 76 меньше)		
	50%		на 285 меньше на 1000 (на 110 меньше - на 380 меньше)		
0/0 (0%)	0/0 (0%)	ОР 0 (0-0)	на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		
70/983 (7,1%)	12/846 (1,4%)	ОР 5,02 (2,74-9,198)	на 57 больше на 1000 (на 25 больше - на 116 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	1%		на 40 больше на 1000 (на 17 больше - на 82 больше)		

<sup>4</sup> В ходе исследования в Соуэто включали пациентов, не соответствующих критериям назначения АРТ, а в клиническом испытании BOTUSA около 40% пациентов начали принимать АРТ.

<sup>5</sup> Ожидается, что вскоре будет проведен субанализ по данному исходу.

<sup>6</sup> Количество заболевших очень отличается в разных исследованиях.

## Таблица 8 по GRADE: Продолжительность ПТИ у взрослых – 6-месячный курс изониазида по сравнению с 12-месячным курсом у лиц с любым статусом ТКП

**Литература:** Pape et al. 1993; Whalen et al. 1997; Hawken et al. 1997; Mwinga et al. 1998; Fitzgerald et al. 2001; Gordin et al. 1997; Rivero et al. 2003; Whalen et al. 1997 – anergy

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Активный туберкулез (возможный, вероятный, подтвержденный) (наблюдение 1-3 года; клиническое обследование, рентгенография ОГК, мокрота на КУБ)						
8	Рандомизированные исследования  	Очень большие	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Подтвержденный диагноз туберкулеза (наблюдение 1-3 года; по результатам посева)						
0	Доказательств нет					Нет
Смертность (от любой причины) (наблюдение 1-3 года; данные больничной документации и карточек пациентов)						
2	Рандомизированные исследования	Очень большие	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет
Прогрессирование ВИЧ-инфекции						
0	Доказательств нет					Нет
Побочные реакции на препараты, ведущие к прерыванию терапии (наблюдение 1-3 года; лабораторный текущий контроль и клиническая оценка)						
12	Рандомизированные исследования	Очень большие	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большой неточности нет	Нет

<sup>1</sup> Расчеты невозможны из-за отсутствия явок в группе 12 мес.

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
6 месяцев профилактики изониазидом	12 месяцев профилактики изониазидом	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
57/1806 (3,2%)	10/184 (5,4%)	ОР 0,58 (0,3-1,12)	на 23 меньше на 1000 (на 38 меньше - на 7 больше)	⊗⊗○○ НИЗКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	2%		на 8 меньше на 1000 (на 14 меньше - на 2 больше)		
	50%		на 210 меньше на 1000 (на 350 меньше - на 60 больше)		
0/0 (0%)	0/0 (0%)	ОР 0 (0-0)	на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		
375/1806 (20,8%)	24/184 (13%)	ОР 1,59 (1,085-2,34)	на 77 больше на 1000 (на 11 больше - на 175 больше)	⊗⊗○○ НИЗКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	10%		на 59 больше на 1000 (на 9 больше - на 134 больше)		
	50%		на 295 больше на 1000 (на 43 больше - на 670 больше)		
0/0 (0%)	0/0 (0%)	ОР 0 (0-0)	на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		
56/1968 (2,8%)	0/58 (%)	ОР 0 (0-0) <sup>1</sup>	на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)	⊗⊗○○ НИЗКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		

## Таблица 9 по GRADE: Эффективность у детей – 6-месячный курс изониазида в сравнении с плацебо

Литература: Zar et al. 2007; Madhi et al. 2008

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Активный туберкулез (наблюдение 5,7-9 месяцев; критерии клинического алгоритма, рентгенография ОГК, бактериологические исследования изолятов из любого анатомического участка)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>1</sup>	Большого отклонения нет <sup>2</sup>	Большой неточности нет	Нет
Подтвержденный диагноз туберкулеза (наблюдение 5,7-9 месяцев; по результатам посева)						
1	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>3</sup>	Большого отклонения нет	Большая <sup>4</sup>	Нет
Смертность (от любой причины) (наблюдение 5,7-9 месяцев; данные больничной документации и карточек пациентов)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Большая <sup>1</sup>	Большого отклонения нет <sup>2</sup>	Большой неточности нет	Нет
Побочные реакции (токсическое воздействие 3 или 4 степени) (наблюдение 5,7-9 месяцев; клинический и лабораторный текущий контроль)						
2	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет <sup>5</sup>	Большой неточности нет	Нет
Прогрессирование ВИЧ-инфекции						
0						Нет

<sup>1</sup> Обратный эффект.

<sup>2</sup> P1041 представляет собой оптимальные условия для лечения ВИЧ с хорошими методами исключения активного туберкулезного процесса: дети, младшие по возрасту и более здоровые попадали в исследование на менее поздних стадиях заболевания; исследование, проведенное Zar с коллегами, представляет собой наиболее типичную ситуацию для сельской местности, когда диагноз ставится поздно, ресурсов меньше, а дети попадают в поле зрения на поздних стадиях, и диагностика туберкулеза затруднена.

<sup>3</sup> Есть одно исследование.

<sup>4</sup> Широкие доверительные интервалы.

<sup>5</sup> Нет исходных (необработанных) данных по P1041 (но между двумя группами существенной разницы не обнаружено).

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Профилактика изониазидом (6 месяцев)	Плацебо	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
44/358 (12,3%)	45/357 (12,6%)	ОР 0,97 (0,6609- 1,4384)	на 4 меньше на 1000 (на 43 меньше - на 55 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	5%		на 1 меньше на 1000 (на 17 меньше - на 22 больше)		
3/226 (1,3%)	3/226 (1,3%)	ОР 1,5 (0,25-8,89)	на 7 больше на 1000 (на 10 меньше - на 105 больше)	⊗⊗○○ НИЗКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0,9%		на 4 больше на 1000 (на 7 меньше - на 71 больше)		
26/358 (7,3%)	31/357 (8,7%)	ОР 0,84 (0,51-1,37)	на 14 меньше на 1000 (на 43 меньше - на 32 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	10%		на 16 меньше на 1000 (на 49 меньше - на 37 больше)		
5/132 (3,8%)	8/131 (6,1%)	ОР 0,62 (0,21-1,85)	на 23 меньше на 1000 (на 48 меньше - на 52 больше)	⊗⊗⊗⊗ ВЫСОКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		
0/0 (0%)	0/0 (0%)	ОР 0 (0-0)	на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
	0%		на 0 меньше на 1000 (на 0 меньше - на 0 меньше)		



## Таблица 10 по GRADE: Лекарственная устойчивость к препаратам и профилактическая терапия

**Литература:** Hawken 1997; Johnson et al. 2001; Pape et al. 1993; Rivero et al. 2003; Saenghirunvatta 1996; Zar et al. 2007; le Roux et al. 2009; Mwinga et al. 1998; Halsey et al. 1998; Gordin et al. 2000

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Монорезистентность к изониазиду в сравнении с плацебо (ПТИ в сравнении с плацебо)						
7	Рандомизированные исследования	Большие <sup>1</sup>	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Большая <sup>2</sup>	Нет
Монорезистентность к изониазиду в сравнении с рифампицином (ПТИ в сравнении с рифампицином в качестве контроля)						
3	Рандомизированные исследования	Большие <sup>1</sup>	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет	Очень большая <sup>3</sup>	Нет

<sup>1</sup> Неполный учет пациентов и исходов.

<sup>2</sup> Малое количество случаев и пациентов.

<sup>3</sup> Малое количество пациентов.

## Таблица 11 по GRADE: Вторичная профилактика

**Литература:** Perriens et al. 1995; Haller et al. 1999; Fitzgerald et al. 2000; Churchyard et al. 2003

Оценка качества						
Кол-во исследований	Дизайн	Недостатки	Противоречивость	Отклонение от сути	Неточность	Другие вопросы
Рецидив туберкулеза (наблюдаемый) (наблюдение 0,91 в сравнении с 0,41 пациенто-лет; изониазид в сравнении с котримоксазолом)						
1	Наблюдательное исследование	Большие	Больших противоречий нет	Большое	Большой неточности нет	Сильная связь
Рецидив туберкулеза (рандомизация)						
3	Рандомизированные исследования	Больших недостатков нет	Больших противоречий нет	Большого отклонения нет <sup>1</sup>	Большая <sup>2</sup>	Нет

<sup>1</sup> В рамках исследования Perriens и коллеги вместо изониазида назначали изониазид и рифампицин в течение шести месяцев.

<sup>2</sup> Малые количества участников исследования.

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Противо- туберкулезные препараты	Отсутствие препаратов	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
11/1255 (0,9%)	5/1069 (0,5%)	ОР 1,87 (0,65- 5,38)	на 4 больше на 1000 (на 2 меньше - на 20 больше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
3/1469 (0,2%)	1/1469 (0,1%)	ОР 2 (0,18- 22,03)	на 1 больше на 1000 (на 1 меньше - на 14 меньше)	⊗○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	НЕ ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ

Сводная информация о результатах					Значение
Кол-во пациентов		Эффект		Качество	
Вторичное лечение ЛТБИ	Контроль	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютный		
28/338 (8,3%)	23/221 (10,4%)	ОР 0,45 (0,26-0,78)	на 57 меньше на 1000 на 23 меньше – на 77 меньше)	⊗○○○ ОЧЕНЬ НИЗКОЕ	ОЧЕНЬ БОЛЬШОЕ
7/275 (2,5%)	31/286 (10,8%)	ОР 0,23 (0,11-0,52)	на 83 меньше на 1000 (на 52 меньше – на 96 меньше)	⊗⊗⊗○ УМЕРЕННОЕ	НЕ ОЧЕНЬ БОЛЬШЕ

## Литература

- Ayles H 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:e5602.
- Cain KP et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:707–716.
- Chheng P et al. Pulmonary tuberculosis among patients visiting a voluntary confidential counseling and testing center, Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12:54–62.
- Churchyard et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS*, 2003, 17: 2063–2070.
- Corbett EL et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bulletin of the World Health Organization*, 2010, 88:13–21.
- Corbett EL et al. Epidemiology of tuberculosis in a high HIV prevalence population provided with enhanced diagnosis of symptomatic disease. *PLOS Medicine*, 2007, 4:e22.
- Fitzgerald DW et al. No effect of isoniazid prophylaxis for purified protein derivative-negative HIV infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28:305–307.
- Fitzgerald DW et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356:1470–1474.
- Getahun H et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Medicine*, 2011, 8(1): e1000391. doi:10.1371/journal.pmed.1000391.
- Gordin FM et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:315–320.
- Haller L et al. Isoniazid plus sulphadoxine–pyrimethamine can reduce morbidity of HIV-positive patients treated for tuberculosis in Africa: a controlled clinical trial. *Chemotherapy*, 1999, 45:452–465.
- Halsey NA et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*, 1998, 351:786–792.
- Hawken MP et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*, 1997, 11:875–882.
- Johnson JL et al.; for the Uganda–Case Western Reserve University Research Collaboration. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*, 2001, 15:2137–2147.
- Kimerling ME et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6:988–994.
- Lawn S et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening prior to antiretroviral therapy: diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*, 2009, 23:1875–1880.
- le Roux SM et al. Adherence to isoniazid prophylaxis among HIV-infected children: a randomized controlled trial comparing two dosing schedules. *BMC Medicine*, 2009, 7:67.
- Lewis JJ et al. HIV infection does not affect active case finding of tuberculosis in South African gold miners. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, 180:1271–1278.

- Madhi SA et al.; and the P1041 Team. Lack of efficacy of primary isoniazid (INH) prophylaxis in increasing tuberculosis (TB) free survival in HIV-infected (HIV+) South African children. 48th ICAAC/IDSA 46th annual meeting, 2008 [G2-1346a].
- Martinson NB et al. Novel regimens for treating latent TB in HIV-infected adults in South Africa: a randomized clinical trial. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, 8–11 February 2009 [Paper 36bLB].
- Mwinga A et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*, 1998, 12:2447–2457.
- Pape JW et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *The Lancet*, 1993, 342:268–72.
- Perriens JH et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332:779–784.
- Rivero A et al. [A randomized trial of three regimens to prevent tuberculosis in HIV-infected patients with anergy]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 2003, 21:287–292.
- Saenghirunvattana S. [Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis among Thai HIV-infected individuals]. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1996, 79:285–287.
- Samandari T et al.; on behalf of BOTUSA IPT study. Preliminary results of the Botswana IPT Trial: 36 months vs. 6 months isoniazid for TB prevention in HIV-infected adults. 40th Union World Lung Conference, Cancun, 2009.
- Shah S et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50:537–545.
- Song R et al. Evaluation of TB screening approaches among HIV-infected children – Rwanda, 2008. 5th IAS conference on HVI pathogenesis and treatment, 19–22 July 2009 [Abstract no TUPEB132].
- Whalen CC et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda–Case Western Reserve University Research Collaboration. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:801–808.
- Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2007, 334:136.

## **Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов**

Туберкулез – причина более четверти всех смертей у людей, живущих с ВИЧ. Профилактическая терапия изониазидом (ПТИ) и интенсивное выявление туберкулеза (ИВТБ) – это основные методы на уровне общественного здравоохранения, которые существенно снижают заболеваемость и смертность от туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ. ПТИ и ИВТБ должны стать компонентами комплекса профилактических мероприятий наряду с инфекционным контролем туберкулеза и предоставлением АРТ.

Цель данных руководящих принципов – определить главные направления работы для национальных программ по борьбе со СПИДом и туберкулезом и для других организаций, предоставляющих услуги по поводу ВИЧ, чтобы ускорить повсеместное внедрение в практику ПТИ и ИВТБ. Эти руководящие принципы включают в себя основанные на доказательствах рекомендации для взрослых, детей и новорожденных, живущих с ВИЧ, затрагивают вопросы практической реализации и определяют основные пробелы в научно-исследовательской деятельности с целью расширить масштабы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза как центрального компонента профилактики, лечения и помощи в связи с ВИЧ-инфекцией. Они разработаны для руководителей высшего звена, определяющих стратегию развития, а также руководителей программ в сфере охраны здоровья, представителей властей, неправительственных организаций, организаций-доноров, групп поддержки пациентов, работающих в области ВИЧ/СПИДа и туберкулеза, а также для медицинских работников, предоставляющих помощь людям, живущим с ВИЧ.



Всемирная организация  
здравоохранения

