

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

З. М. ЗАГДЫН

PREVENTION OF TUBERCULOSIS AMONG HIV-INFECTED PATIENTS

Z. M. ZAGDYN

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Достижения за последние десятилетия успехи широкого применения антиретровирусной терапии, повышающие продолжительность и качество жизни получающих лечение больных ВИЧ-инфекцией, ослабляются высокой распространенностью туберкулеза среди данной популяции. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире в 2012 г. из 8,6 млн заболевших туберкулезом 1,1 млн были ВИЧ-серопозитивными, из них 320 000 человек умерли от разных причин. В Российской Федерации число больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в 2012 г. составило 29 708 человек, из них умерли 5 292 пациента, в том числе от туберкулеза – 1 152 больных. ВИЧ-серопозитивные лица заболевают туберкулезом в 20-30 раз чаще, чем ВИЧ-отрицательные. Следовательно, профилактика туберкулеза становится важнейшим звеном в снижении его бремени среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, особенно в странах, где широко распространение этих двух эпидемий. Цель публикации – обзор существующих рекомендаций и исследований, проведенных в различных странах, в том числе в России, по профилактическому применению противотуберкулезных препаратов для уменьшения заболеваемости и смертности от туберкулеза среди ВИЧ-серопозитивной популяции.

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

The advances that have been made in the wide use of antiretroviral therapy in the past decade, which increase longevity and improve quality of life in treated patients with HIV infection are waning because of the high prevalence of tuberculosis among this population. According to the World Health Organization estimates, among 8.6 million tuberculosis patients globally in 2012, there were 1.1 million HIV-seropositive people, of them 320,000 died from different causes. In the Russian Federation, 29,708 patients were co-infected with tuberculosis and HIV in 2012, of them 5,292 died, including 1,152 persons from tuberculosis. HIV-seropositive persons fall ill with tuberculosis 20-30 times more frequently than HIV-negative ones. Consequently, the prevention of tuberculosis becomes the most important area in reducing its burden among the people living with HIV infection, particularly in the countries where these two infections are common. The purpose of this publication is to review the existing guidelines and the investigations conducted in different countries, including in Russia, to study the preventive use of antituberculosis drugs to reduce tuberculosis morbidity and mortality among the HIV-seropositive population.

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

В последние десятилетия во многих странах мира широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) значительно изменило естественное течение эпидемии ВИЧ-инфекции, снизив смертность, улучшив качество и продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией, регулярно получающих терапию. Однако эти успехи нивелируются широким распространением туберкулеза (ТБ) среди ВИЧ-положительной популяции. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. в мире ТБ заболели 8,6 млн человек, из них 1,1 млн составили больные ВИЧ-инфекцией, и из 1,3 млн умерших больных ТБ 320 000 имели ВИЧ-позитивный статус [20]. Согласно официальным отчетным данным, в Российской Федерации в 2012 г. число больных с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции составило 29 708 человек, из которых 5 292 больных умерли, в том числе от ТБ – 1 152 пациента [10]. ВИЧ-серопозитивные заболевают ТБ в 20-30 раз чаще, чем ВИЧ-негативные [12]. В такой ситуации

значительную роль в снижении распространения ТБ среди ВИЧ-инфицированной популяции играют профилактические мероприятия. По характеру и методам проведения эти меры разделяются на две большие группы: неспецифические и специфические. К первой группе относят мероприятия общего плана, которые не связаны с возбудителем и патогенезом самой туберкулезной инфекции. Среди ВИЧ-серопозитивных лиц важными с точки зрения неспецифической профилактики ТБ становятся: раннее начало АРВТ, превентивный прием ко-тримоксазола, регулярный скрининг на ТБ, формирование здорового образа жизни. С целью специфической профилактики ТБ в России на уровне популяции проводятся вакцинация и ревакцинация БЦЖ и БЦЖ-М. До 2011 г. применение вакцины БЦЖ-М у детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции было спорным и Приказом Минздравсоцразвития России от 31.01.2011 г. прививка против ТБ «у детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнару-

жении у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами» была запрещена [6]. Другим видом специфической профилактики ТБ является назначение противотуберкулезных препаратов (ПТП) лицам, имеющим высокий риск развития инфекции. Цель обзора – изучение рекомендаций различных организаций и стран, основанных на крупных рандомизированных, контролируемых клинических испытаниях, по профилактическому применению того или иного ПТП для снижения распространения ТБ среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Профилактическое лечение ТБ проводится для снижения риска заболевания при заражении и/или активации латентного ТБ под влиянием различных факторов риска, и основным условием для его назначения является отсутствие активного специфического процесса.

Химиопрофилактика (ХП) ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией может проводиться различными схемами ПТП. Во многих странах мира придерживаются рекомендаций ВОЗ от 2012 г., в которых для снижения бремени ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, используется изониазидная профилактическая терапия (ИПТ), наряду с усилением инфекционного контроля и интенсификацией мер по выявлению ТБ, что обозначается как стратегия три «И» [31]. ИПТ может назначаться взрослым и подросткам*, живущим с ВИЧ-инфекцией, только при отсутствии у них симптомов в виде кашля, лихорадки, похудания и ночных потов. Наличие хотя бы одного из этих проявлений требует исключения активного туберкулезного процесса, другим существенным противопоказанием для приема ИПТ являются признаки активного гепатита любой этиологии. При отсутствии указанных симптомов всем ВИЧ-инфицированным взрослым и подросткам с неизвестным или позитивным кожным туберкулиновым тестом (КТТ) независимо от степени иммуносупрессии, включая беременных, получающих АРВТ, и тех, кто ранее лечился по поводу активного ТБ, необходимо назначать шестимесячный курс изониазида (INH) в дозе 300 мг/день. Проведение лучевой диагностики и КТТ не является обязательным условием перед началом ИПТ [9]. В странах с высоким бременем ТБ рекомендуется проводить 36-недельную ИПТ в качестве замены пожизненного приема INH. Рекомендации ВОЗ основывались на результатах крупных рандомизированных, контролируемых клинических исследований, проведенных в различных странах. Эти испытания в большинстве своем дают ответы на множество вопросов: почему выбран INH, каковы его эффективность, длительность приема, побочные реакции и факторы риска, эффективность при сочетании с АРВТ, проблемы привержен-

ности? Основной вопрос: каков риск развития лекарственной устойчивости к INH при его длительном применении как монотерапии? В метаанализе 12 рандомизированных, контролируемых (плацебо и другими ПТП) исследований с числом участников более 8 500 человек, проведенным Кокрановским обществом [16], авторы показали, что прием любого ПТП с профилактической целью по отношению к плацебо снижает риск развития ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на 33% (RR 0,68, 95% CI 0,54-0,85), у лиц с положительной кожной туберкулиновой пробой – на 64% (RR 0,38, 95% CI 0,25-0,57), с отрицательной – на 14%. Эффективность профилактического приема различной комбинации ПТП (рифампицин – R, приазинамид – Z, рифапентин – RPT) по отношению к монотерапии INH не имеет каких-либо отличий (табл.). Также было отмечено, что при монотерапии INH у лиц с положительной кожной туберкулиновой пробой (RR 0,74, 95% CI 0,55-1,00) и у пациентов, принимавших R в сочетании с INH (RR 0,69, 95% CI 0,50-0,95), независимо от результатов туберкулиновых тестов наблюдалось снижение смертности.

Таблица

Сравнение эффективности различных схем ПТП, применяемых для профилактического лечения туберкулеза

Основная схема	Схема сравнения	RR (95% CI)	Уровень доказательности
INH	R + Z	1,03 (0,75-1,4)	Умеренный
INH	INH + R	0,97 (0,52-1,83)	Умеренный
INH	INH + R + Z	0,69 (0,23-1,57)	Низкий
INH + R	INH + R + Z	0,75 (0,21-1,82)	Умеренный
INH	R + Z	1,03 (0,75-1,4)	Умеренный

Тем не менее в целом проведение превентивной терапии ТБ не оказало какого-либо влияния на общую смертность больных ВИЧ-инфекцией (RR 0,94, 95% CI 0,85-1,05).

При сравнении различных по продолжительности курсов ХП ТБ (6, 9, 12 и 36-месячных) существенных различий в эффективности между 6- и 12-месячными режимами приема INH по отношению к плацебо не установлено [16]. Однако сравнение результатов 9-месячных курсов INH, также имеющих положительный эффект, с 6-месячным режимом не проводилось. Приняв во внимание дороговизну длительных режимов, экспертная группа ВОЗ приняла решение, что в целом оптимальным является проведение шестимесячных курсов ИПТ. Со временем защитная функция профилактического лечения ТБ снижается, с сохранением максимального эффекта до 5 лет. В двух плацебо-контролируемых иссле-

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

дованиях, проведенных в Ботсване и Южной Африке, показано значение 36-месячных курсов INH-терапии по отношению к 6-месячным среди ВИЧ-положительной популяции [25, 28]. Авторы этих испытаний установили, что заболеваемость ТБ среди получавших ИПТ в течение 36 мес. была значительно ниже (рис. 1), чем среди тех, кто находился на 6-месячном режиме (RR 0,047), особенно среди пациентов с положительными результатами КТГ ($p < 0,02$). Исследователи пришли к выводу, что в регионах с высокой распространенностью ТБ 36-месячный курс INH более эффективен, чем шестимесячный, особенно у лиц, положительно реагирующих на КТГ.

В метаанализе С. Acolo et al. [16] побочный эффект INH по отношению к плацебо был выше (RR 1,66, 95% CI 1,09-2,51). Однако при комбинации ИПТ нежелательные проявления оказались выше, чем при монотерапии INH: против R + Z (RR 0,64, 95% CI 0,48-0,86), против INH + R (RR 0,75, 95% CI 0,46-1,24). В исследовании A. D. Grant et al. [23], проведенного среди шахтеров золотых приисков Южной Африки, где распространенность ВИЧ-инфекции достигает 30,0%, из 24 211 принимавших INH-терапию побочный эффект развился у 132 (0,54%). При этом в 61 случае появилась кожная сыпь, в 50 – периферическая нейропатия, в 17 – гепатотоксическая реакция с двумя летальными исходами, в 4 – судороги. В другой работе J. J. Saukkonen et al. [29] не выявили достоверных различий в частоте гепатотоксических реакций на монотерапию INH среди ВИЧ-положительной и ВИЧ-негативной популяции. Тем не менее получено заключение, что активный гепатит В, беременность в первые и последние триместры и изначально высокие трансаминазы могут способствовать развитию лекарственного гепатита.

Роль ИПТ усиливается при сочетании с АРВТ, значительно снижая заболеваемость ТБ среди ВИЧ-положительной популяции. В клинических испытаниях J. E. Golub et al. [21, 22] пациенты, принимавшие ИПТ, но не получавшие АРВТ, достоверно чаще заболевали ТБ, чем больные, сочетавшие прием АРВТ и ИПТ (RR 0,24, $p < 0,001$). В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании [27] заболеваемость ТБ также была значительно ниже среди принимавших INH по отношению к получавшим плацебо (OR 0,63, 95% CI 0,41-0,94, $p < 0,03$).

Еще одним немаловажным вопросом становится приверженность к профилактическому лечению ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией. На повышение приверженности пациентов к профилактическому лечению более всего влияют доходчивая информация о роли ИПТ и более короткие режимы терапии, чем длительные курсы [16, 26].

Монотерапия INH становится исключительно важной проблемой в условиях высокого распространения ТБ с множественной лекарственной

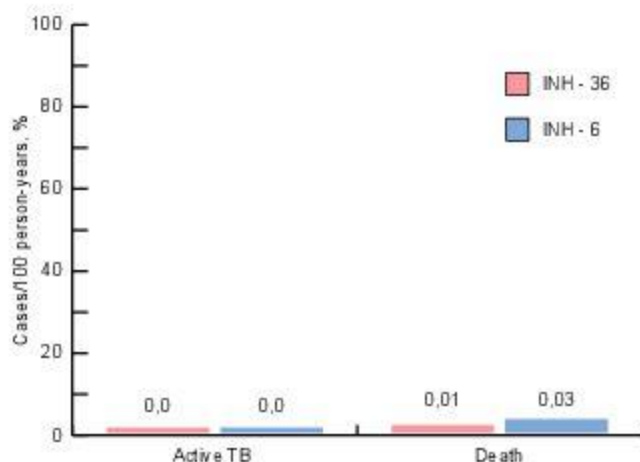


Рис. 1. Сравнительная эффективность 36- и 6-месячных курсов ИПТ среди больных ВИЧ-инфекцией (From J. Klausner, 2011, S. Francisco)

устойчивостью (МЛУ). Однако эксперты ВОЗ утверждают, что профилактический прием INH не увеличивает риска развития лекарственной устойчивости к препарату. В метаанализе 13 исследований более чем с 3 600 участниками, выполненном М. Е. Balcells et al. [17], авторы не установили достоверных различий в риске развития устойчивости к INH среди групп принимавших и не принимавших INH с профилактической целью (рис. 2), у которых в последующем развился ТБ (RR 1,45, 95% CI 0,85-2,47).

В настоящее время 41 страна включает в свою национальную программу профилактическое лечение INH среди ВИЧ-положительной популяции, рекомендуя шестимесячный курс, кроме Кубы и Аргентины, где применяется годичный режим терапии [24]. Пять стран не рекомендуют назначение INH для вторичной профилактики ТБ, 8 стран не рекомендуют ИПТ в течение 2-3 лет после завершения лечения активного ТБ. В странах Содружества Независимых Государств при-

Isolated Preventive Therapy and Risk for Resistant Tuberculosis

Maïla Elvira Balcells*, Sara L. Thomas*, Peter Godfrey-Fauschett* and Alison D Grant*
*London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

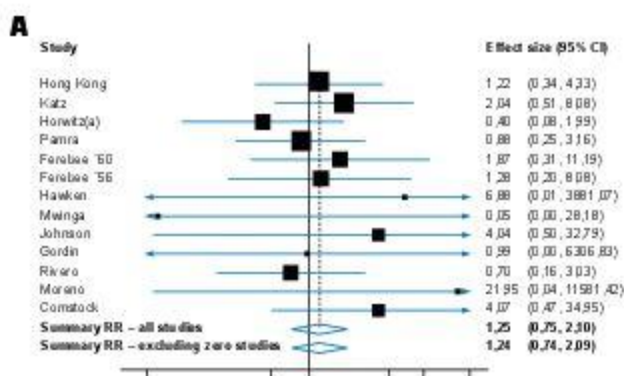


Рис. 2. Риск развития устойчивости к INH среди групп получавших и не получавших ИПТ

держиваются рекомендаций ВОЗ (Украина) или же следуют национальным разработкам. В Белоруссии с профилактической целью пациентам с ВИЧ-инфекцией назначают INH (300 мг) от 3 до 12 мес. [7]. При установленном контакте с больным ТБ, выделяющим устойчивый к изониазиду возбудитель, назначают рифампицин или рифабутин (600) мг ежедневно. На территориях с высокой распространенностью МЛУ ТБ рекомендуют индивидуальную схему ХП пиперазидом в сочетании с офлоксацином или ципрофлоксацином в сочетании с этамбутолом (Е). В Узбекистане предлагают шестимесячный курс INH, альтернативным вариантом является назначение рифампицина в течение 4 мес. [3]. В мире в 2009 г. только 0,3% от всех ВИЧ-серопозитивных получили ИПТ [19], в России в 2011 г. – 8,7% от кумулятивного числа ВИЧ-положительных [11].

Рекомендации США по профилактическому лечению ТБ отличаются от таковых ВОЗ. CDC (Centers of Disease Control and Prevention) с 2011 г. предлагает заменить 9-месячный прием INH 12-недельным контролируемым назначением INH в дозе 15 мг/кг (от 50-100 мг, максимально – 900 мг) в сочетании с RPT в дозе, зависящей от массы тела пациента: 10-14 кг – 300 мг, 14,1-25,0 кг – 450 мг, 25,1-32,0 кг – 600 мг, 32,1-49,9 кг – 750 мг, > 50 кг – 900 мг (максимально) [18]. Основным преимуществом данной методики является краткосрочность режима, дающая возможность контролируемости лечения, с эффективностью, равной 9-месячному курсу INH [30]. Однако частота побочного эффекта при сочетанной ХП INH + RPT значительно выше, чем при монотерапии INH ($p = 0,009$), особенно гепатотоксичность ($p < 0,001$). В связи с этим назначение сочетания INH + RPT противопоказано детям младше 2 лет, беременным и планирующим иметь беременность, пациентам на АРВТ. В указанных группах не до конца изучены переносимость и побочное влияние RPT. Также не рекомендуется прием INH + RPT пациентам с предположительно устойчивым к INH и R латентным ТБ.

В России рекомендации по профилактическому лечению ТБ в целом, в том числе и среди ВИЧ-серопозитивной популяции, основанные на результатах масштабных рандомизированных, контролируемых клинических испытаний, отсутствуют. Имеются единичные, разрозненные с малым числом участников исследования, выполненные среди больных ВИЧ-инфекцией. Рекомендации ВОЗ по применению шестимесячного курса INH широко не обсуждаются преимущественно из-за настороженного отношения к усилению лекарственной устойчивости при монотерапии в условиях высокой распространенности МЛУ ТБ. Имеются методические рекомендации «Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) взрослых и подростков, боль-

ных ВИЧ-инфекцией», утвержденные Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2006 г. № 126-РХ [8]. Также вопросы превентивного лечения ТБ среди ВИЧ-серопозитивных затронуты в пособии для врачей «Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией» [14]. Согласно этим документам, показания для проведения ХПТ на ранних стадиях ВИЧ-инфекции идентичны таковым при отсутствии ВИЧ-инфекции. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции рекомендуется назначать INH (300 мг) в сочетании с Z (150 мг) в течение 3 мес., при прогрессировании иммунодефицита необходимо продолжать прием ПТП, длительность курса не указана. В работе Н. А. Турсуновой [13], проведенной среди небольшого числа больных ВИЧ-инфекцией, назначая INH и его сочетания с R, Z и E в течение 3 мес., делается вывод, что «профилактику ТБ у ВИЧ-инфицированных целесообразно проводить в течение трех месяцев двумя ПТП, в зависимости от индивидуальной переносимости». В исследовании Н. В. Беляковой [1] указывается, что среди заключенных, получавших превентивное лечение ТБ различными препаратами, частота заболевания ТБ была достоверно ниже, чем среди тех, кому не назначались профилактические курсы ($p < 0,01$). Автор предлагает проводить ХП по индивидуальной схеме при наличии контакта с больным ТБ при длительном (7 лет и более) течении и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В Оренбургской области на основании проведения ХП ТБ 377 ВИЧ-серопозитивным, из которых завершили лечение 190 пациентов, с развитием активного ТБ у 8 человек, издан приказ о назначении INH (10 мг/кг) в течение 6 мес. или сочетания INH (10 мг/кг) с Z (25 мг/кг)/E (25 мг/кг) в течение 3 мес. [5]. В Свердловской области активно проводится превентивное лечение ТБ с возрастающим охватом ВИЧ-позитивной популяции ХП от 3,6% в 2004 г. до 77,5% в 2008 г. В работе Е. В. Бурлиной показано снижение вероятности заболевания ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией с глубоким иммунодефицитом, получавших ХП ТБ, по отношению к тем, кому не проводилось такое лечение, в 2,91 раза (RR 95%, CI 2,4-3,54) [2]. По данным Сибирского федерального округа, профилактическое лечение ТБ среди ВИЧ-серопозитивных организовано в 75% субъектах, однако каждый регион имеет свои модели и методики проведения ХП [4]. В Орловской области из 111 ВИЧ-серопозитивных, получавших ХП ТБ в 2011-2012 гг., завершили курс лечения 98 (88,2%) пациентов [15].

Отсутствие единообразия и системности проведения профилактического лечения ТБ среди ВИЧ-серопозитивной популяции в РФ порождает множество трудностей. Нерешенными и актуальными остаются вопросы об оптимальной комбинации ПТП для ХП с учетом эпидемиологических особенностей территорий (распростра-

ненность МЛУ ТБ), оптимальной продолжительности и частоте проведения профилактического лечения в зависимости от вирусологических, иммунологических, эпидемиологических и психосоциальных факторов, эффективности при сопутствующей патологии (вирусные гепатиты) и пр. Необходима оценка отдаленных результатов после завершения профилактического лечения. Все эти вопросы требуют разработки национальных рекомендаций по профилактическому лечению ТБ среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, основанных на крупных рандомизированных, контролируемых исследованиях, с учетом территориальных особенностей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Н. В. Совершенствование профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 132 с.
2. Бурлина Е. В., Эйсмонт Н. В., Подымова А. С. и др. Результаты превентивного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в Свердловской области // Туб. – 2011. – № 4. – С. 74-75.
3. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Особенности течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции: метод. реком. Приложение № 9 / Узбекистан. – 2007. – 9 с.
4. Нарышкина С. Л., Алексеева Т. В., Ревякина О. В. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией. – 2013. – № 12. – С. 49-50.
5. Об обеспечении скрининга на туберкулез и химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. [электронный ресурс] / Приказ Министерства здравоохранения Оренбургской области № 666 от 15.05.2007. – Режим доступа: http://orenburg.news-city.info/docs/sistemsf/dok_ierfbi.htm
6. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [электронный ресурс] / Приказ Минздравсоцразвития России № 51 от 31.01.2011. Приложение 1. – Режим доступа: <http://www.spruce.ru/infect/vaccine/calendar.html>
7. Организация противотуберкулезных мероприятий у ВИЧ-инфицированных лиц: инструкция по применению. Приложение 1. [электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Республики Беларусь – Режим доступа: <http://aids.belmapo.by/page/6/273/>.
8. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией: метод. реком. / Минздравсоцразвития РФ. – 29.12.2006. – № 7126-РХ. – 41 с.
9. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов / ВОЗ. – Женева, 2011. – 40 с.
10. Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), за 2012 г., Российская Федерация, форма № 61 / Федеральное государственное статистическое наблюдение, 2013. – 6 с.
11. Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), за 2011 г., Российская Федерация, форма № 61 / Федеральное государственное статистическое наблюдение, 2012. – 6 с.
12. Три И в отношении ВИЧ/ТБ [электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/3is/ru/index.html>.
13. Турсунова Н. А. Туберкулинодиагностика и химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 104 с.
14. Фролова О. П., Кравченко А. В., Мартынов А. А. и др. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М., Тверь: ООО «Издательство Трида», 2007. – 120 с.
15. Хорошутин В. В., Белоногова Е. Н. Опыт проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией. – 2013. – № 12. – С. 50.
16. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. 1:CD000171.
17. Balcells M. E., Thomas S. L., Godfrey-Faussett P. et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 744-751.
18. Centers of Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2011. – Vol. 60, № 48. – P. 1650-1653.
19. Global tuberculosis report 2009 / WHO. – Geneva, 2010. – 293 p.
20. Global tuberculosis report 2013 / WHO. – Geneva, 2013. – 292 p.
21. Golub J. E., Pronyk P., Mohapi L. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 631-636.
22. Golub J. E., Saraceni V., Cavalcante S. C. 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. – Vol. 21. – P. 1441-1448.
23. Grant A. D., Mngadi K. T., van Halsema C. L. et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial // AIDS. – 2010. – Nov 24. – Suppl. 5:S29-36. doi: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
24. Gupta S. S., Granich R., Suthar A. B. et al. Three I's for HIV/TB and early ART to prevent HIV and TB: policy review of HIV and TB guidelines for high HIV/TB-burden African countries // Nineteenth International AIDS Conference. – Washington DC, 2012. – WEPDD0205.
25. Martinson N. B., Barnes G., Msandiwa R. et al. Novel regimens for treating latent TB in HIV-infected adults in South Africa: a randomized clinical trial // Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, Canada, 8-11 February 2009. – P. 36bLB.
26. Mesele Mindachew, Amare Deribew, Fasil Tessema et al. Predictors of adherence to isoniazid preventive therapy among HIV positive adults in Addis Ababa, Ethiopia // BMC Public Health. – 2011. – 11:916 doi:10.1186/1471-2458-11-916.
27. Rangaka M. X., Boule A., Wilkinson R. J. et al. Randomized controlled trial of isoniazid preventive therapy in HIV-infected persons on antiretroviral therapy // Nineteenth International AIDS Conference. – Washington DC. – 2012. – THLB03.

28. Samandari T. M., Mosimaneotsile B., Agizew T. et al. Randomized, placebo-controlled trial of 6 vs 36 months isoniazid TB preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana // Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – San Francisco, US, 16-19 February 2010. – P. 104LB.

29. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M. et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, № 8. – P. 935-952.

30. Sterling T. R., Villarino M. E., Borisov A. S. et al. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis infection* // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 2155-2166.

31. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programs and other stakeholders / WHO. – Geneva, 2012. – 36 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Загдын Зинаида Моисеевна

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
научно-методического отдела.

191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Тел.: 8 (812) 579-24-23.

E-mail: dinmet@mail.ru

Поступила 03.02.2014