

УДК 61

М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, Л.В. Колпакова

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ
Россия, 107076, Москва, ул. Стромынка, д. 10. E-mail: msinitsyn@mail.ru*

Цель: обоснование использования различных схем для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. **Материалы и методы:** использованы данные кабинета раннего выявления туберкулеза, амбулаторные карты (форма №025), журналы назначения химиопрофилактики, результаты курсов химиопрофилактики, проведенных у 1211 больных ВИЧ-инфекцией в 2014 и 2015 гг. **Результаты:** наиболее приемлемыми являются схемы в сочетании двух противотуберкулезных препаратов в течение трех месяцев вместо приема одного препарата в течение шести месяцев. Такие схемы обусловлены не только сокращением продолжительности курса лечения, но и лучшей переносимостью химиотерапии пациентами. **Заключение:** химиопрофилактика туберкулеза ВИЧ-инфицированным лицам должна проводиться по определенным показаниям с обязательным учетом противопоказаний. Применяются стандартные схемы, состоящие из одного или двух противотуберкулезных препаратов или химиопрофилактика с фиксированными дозами для успешного лечения больных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, комбинированные препараты, химиопрофилактика.

M.V. Sinitsyn, L.B. Ayusheva, L.V. Kolpakova

IMPROVMENT OF TUBERCULOSIS CHEMOPREVENTION IN HIV-INFECTED PATIENTS

*Moscow Scientific and Clinical Center for TB Control
10, Stromynka str., Moscow 107076, Russia.*

Objective: substantiation for the use of various schemes for chemoprevention of tuberculosis in HIV-infected patients. **Materials and methods:** for the study used data from the Cabinet of the early detection of tuberculosis outpatient card (form №025), journals of chemoprevention appointments, results of chemoprevention held at the 1211 HIV-infected patients in 2014 and 2015. **Results:** the most appropriate scheme is the combination of two anti-tuberculosis medicines within three months, instead of receiving the medicines for six months. Such schemes are due not only to the reduction of the duration of the course of treatment, but also better tolerated chemotherapy patients. **Conclusions:** chemoprevention of tuberculosis to HIV-infected persons should be carried out according to certain indications with the obligatory account contraindications. Apply standard regimens consisting of one or two anti-TB medicines or fixed-dose chemoprevention for the successful treatment of patients.

Key words: HIV, tuberculosis, combination therapies, chemoprevention.

Введение

На сегодняшний день туберкулез остается наиболее частой причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией [1]. По данным ВОЗ, в 2014 г. заболели туберкулезом 9,6 млн человек, из них доля больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией составила 12%, умерли от туберкулеза 1,5 миллиона [2]. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией позволяет снизить риск развития туберкулеза более чем на 60% [3,4]. В качестве основных схем химиопрофилактики в различных публикациях указывают лечение изониазидом, изониазидом в комбинации с рифампицином или пиразинамидом, иногда этамбутолом [3-7]. Отдельные авторы высказываются в пользу применения схемы с использованием интермиттирующего приема изониазида и рифапентина [4]. Рассматривается возможность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами для химиопрофилактики. Как известно, к преимуществам комбинированных препаратов можно отнести удобство употребления, уменьшение общего числа таблеток, снижение вероятности ошибочного приема или изменения назначенной дозировки. При применении препаратов с фиксированными дозами существенно упрощается расчет потребности в лекарствах для медицинского учреждения, облегчается процесс закупок, распределения среди отдельных подразделений учреждения и выдачи конкретным пациентам, что позволяет существенно экономить рабочее время медперсонала, а также позволяет увеличить экономическую эффективность терапии за счет лучшей организации лечебного процесса [8-10].

Комбинированные препараты широко применяются при лечении ВИЧ-инфекции. Монотерапия ВИЧ-инфекции малоэффективна, быстро приводит к формированию лекарственной устойчивости. Для лечения больных ВИЧ-инфекцией требуется сочетание не менее двух антиретровирусных препаратов. Начав антиретровирусную терапию, больные ВИЧ-инфекцией вынуждены принимать ее пожизненно. Поэтому наряду с эффективностью схемы лечения важнейшее значение имеет удобство приема препаратов, которое достигается однократным приемом всей суточной дозы необходимых лекарств (в одной таблетке). Использование комбинированных антиретровирусных препаратов позволило существенно повысить эффективность лечения и увеличить охват различных групп населения антиретровирусной терапией [11].

На основании зарубежных и российских источников принято считать, что продолжительность защитного действия химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией составляет от 18 до 24 месяцев, в связи с этим химиопрофилактику можно считать эффективной, если в течение последующих двух лет ВИЧ-инфицированный пациент не заболел туберкулезом [3,4]. Вероятность заболевания туберкулезом зависит от длительности периода значительного снижения иммунологической реактивности (CD4+ лимфоцитов 500 клеток/мкл и ниже), поэтому рекомендуется как можно раньше начинать антиретровирусную терапию, в том числе с целью неспецифической защиты от туберкулеза. Сохранение уровня CD4+ ниже 350 клеток/мкл через один год после курса химиопрофилактики может считаться показанием к повторному курсу [12].

Цель исследования — обоснование использования различных схем для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Для изучения переносимости и эффективности различных схем химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией использованы данные кабинета раннего выявления туберкулеза, амбулаторные карты (форма №025), журналы назначения химиопрофилактики. Были изучены результаты курсов химиопрофилактики, проведенных у 1211 больных ВИЧ-инфекцией в 2014 и 2015 годах.

Проводилась статистическая обработка данных. Формулы определения достоверности разности представлены следующим образом:

для средних величин —

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

для относительных показателей —

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где t — критерий достоверности, m1 и m2 - ошибки репрезентативности, M1 и M2 - средние величины, P1 и P2 — относительные показатели.

Если вычисленный критерий t больше или равен 2 (t ≥ 2), что соответствует вероятности безошибочного прогноза P, равном или более 95% (P ≥ 95%), то разность следует считать достоверной (существенной), т.е. обусловленной влиянием какого-то фактора, что будет иметь место и в генеральной совокупности.

При t < 2 вероятность безошибочного прогноза P < 95%. Это означает, что разность недостоверна, случайна, т.е. не обусловлена какой-то закономерностью (не обусловлена влиянием какого-то фактора).

Поэтому полученный критерий должен всегда оцениваться по отношению к конкретной цели исследования.

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = \frac{24 - 18}{\sqrt{3^2 + 2,64^2}} = 1,5$$

Значение критерия t=1,5 соответствует вероятности безошибочного прогноза P<95%. Следовательно, различие в частоте нарушений переносимости и эффективности различных схем химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией случайно, недостоверно и несущественно.

В 2014 г. химиопрофилактика была назначена 117 больным ВИЧ-инфекцией (84 (72,0 %) мужчины, 33 (28,0%) женщины). Преобладали лица молодого возраста, преимущественно от 26 до 40 лет (49,6%). Подавляющее большинство находилось на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б и 4В), что составило 60,7% (рис. 1). Уровень CD4+ лимфоцитов у 18 (15,4%, 95% ДИ 8,9-21,9) был ниже 100 кл/мкл, у 64 (54,7%, 95% ДИ 45,7-63,7) от 101 до 350 кл/мкл и у 35 (29,9%, 95% ДИ 21,6-38,2) составлял 351 кл/мкл и выше. Химиопрофилактику больным ВИЧ-инфекцией в этой группе назначали при иммунном статусе ниже 350 кл/мкл 82 (70,1%) больным,

перенесшим ранее туберкулез, 24 (20,5%) больным, имеющим остаточные посттуберкулезные изменения или контакт с больным туберкулезом, 11 (9,4%) пациентам с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Группу пациентов 2015 г. составили 707 (64,7%) мужчин и 387 (35,4%) женщин, всего 1094 человек. Так же, как и в 2014 г., большинство больных ВИЧ-инфекцией были молодого возраста 26–40 лет (52,2%). ВИЧ-инфекция определялась в основном на стадии 4Б (40,9%) (рис. 1).

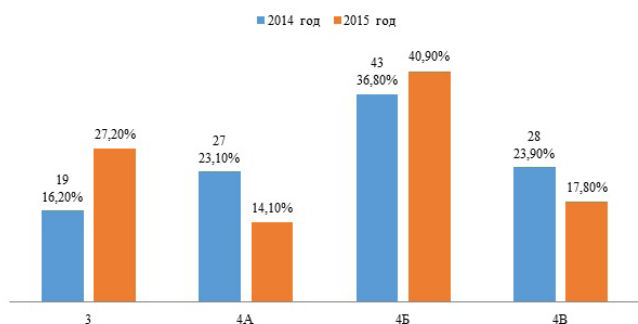


Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции.

По выраженности иммуносупрессии пациенты, получившие химиопрофилактику туберкулеза в 2015 г., распределились следующим образом: 128 (11,7%, 95% ДИ 9,8-13,6) человек имели уровень CD4+ лимфоцитов ниже 100 кл/мкл, 794 (72,5%, 95% ДИ 69,9-75,2) от 101 до 350 кл/мкл, и 172 (15,8%, 95% ДИ 13,6-17,9) выше 351 кл/мкл. Основным показанием к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 2015 г. были иммунный статус ниже 350 кл/мкл – 922 (84,3%) больных, ЛТИ – 119 (10,8%) и перенесенный ранее туберкулез, остаточные изменения после туберкулеза или контакт с больным туберкулезом – 53 (4,9%).

ВИЧ-инфицированным пациентам с ЛТИ химиопрофилактику назначали для предотвращения развития локальных форм туберкулеза. ЛТИ выявляли с помощью внутрикожных проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, лабораторных тестов, основанных на секрети гамма интерферона (тесты IGRA). При выраженном иммунодефиците со снижением CD4+ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл ориентироваться на результаты иммунологических тестов не представлялось возможным из-за их низкой диагностической достоверности. В связи с этим, основным показанием к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией было снижение уровня CD4+ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл вне зависимости от результатов теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и IGRA-тестов.

Таким образом, были определены показания для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:

1. Выявленная латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ), соответственно положительные внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или тесты IGRA.

2. Контакт больного ВИЧ-инфекцией с больным туберкулезом (подтвержденный контакт или предполагаемый, например, при нахождении пациента в учреждениях пенитенциарной системы в течение последних двух лет).

3. Уровень CD4+ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл.

4. Перенесенный ранее туберкулез с остаточными изменениями или без них, в том числе, спонтанно излеченный.

В исследовании были использованы следующие стандартные схемы химиопрофилактики:

1. Изониазид 5 мг/кг в сутки, 6 мес.;

2. Изониазид 10 мг/кг в сутки + пиразинамид 25 мг/кг в сутки или этамбутол 20 мг/кг в сутки, 3 мес.;

3. Изониазид 5 мг/кг в сутки + рифампицин 10 мг/кг в сутки или рифабутин 5 мг/кг в сутки, 3 мес.;

Для предотвращения нежелательных реакций со стороны противотуберкулезных препаратов назначали пиридоксина гидрохлорид. При наличии противопоказаний к назначению изониазида, заменяли его на феназид. Применяя схему, состоящую из изониазида и пиразинамида или этамбутола, химиопрофилактику проводили комбинированными препаратами с фиксированными дозами.

Перед началом химиопрофилактики проводили обследование, направленное на исключение активного туберкулеза. Окончательное решение о необходимости и возможности проведения химиопрофилактики принимали после оценки анамнестических, эпидемиологических данных, противопоказаний к противотуберкулезным препаратам, результатов обследования, тяжести сопутствующих заболеваний и состояния пациента.

При оценке результатов химиотерапии учитывали прохождение полного курса химиопрофилактики, отрывы, развитие нежелательных реакций или явлений на противотуберкулезные препараты при применении различных схем профилактического лечения, а также развитие активных форм туберкулеза после химиопрофилактики.

Результаты и обсуждение

В течение 2014 г. фтизиатрами кабинета, расположенного в Центе СПИД, химиопрофилактика туберкулеза назначена 117 больным ВИЧ-инфекцией различными схемами. Использовали назначение одного противотуберкулезного препарата и двух в различных сочетаниях. Данные представлены в табл. 1.

Большинство пациентов получили химиопрофилактику одним противотуберкулезным препаратом (изониазид или феназид) — 77 человек (65,8%, 95% ДИ 57,2-74,4), двумя препаратами проведен курс у 40 больных ВИЧ-инфекцией (34,2%, 95% ДИ 25,6-42,8). Из 73 пациентов, получавших изониазид в течение 6 месяцев, завершили курс профилактики 34 человека, что составило 46,6%, 95% ДИ 35,1-58,0, не завершили — 39 (53,4%, 95% ДИ 42,0-64,9), причем у 4 (5,5%, 95% ДИ 0,26-10,7) пациентов изониазид был отменен из-за развития гепатотоксических проявлений, а 35 человек (47,9%, 95% ДИ 36,5-59,2) самостоятельно прервали лечение. Химиопрофилактику в течение трех месяцев двумя препаратами завершили 29 пациентов (72,5%, 95% ДИ 58,7-86,3), не завершили 11 (27,5%, 95% ДИ 13,7-41,3), из них у одного химиопрофилактика была отменена в связи с развитием токсико-аллергической реакции на пиразинамид и 10 (25%, 95% ДИ 11,6-38,4) больных ВИЧ-инфекцией прервали ее самостоятельно. Среди завершивших химиопрофилактику в 2014 г. случаев активных форм туберкулеза выявлено не было, а в группе прервавших профилактическое лечение был выявлен 1 случай активного туберкулеза, что составило 1,9%, 95% ДИ 1,88-5,9 от всех незавершившихся курсов лечения.

Из 117 больных ВИЧ-инфекцией, которым была назначена химиопрофилактика, у 5 (4,3%, 95% ДИ 0,61-7,9) отме-

чались нежелательные реакции, приведшие к отмене курса. Чаще встречались гепатотоксические реакции на изониазид при шестимесячной схеме – у четырех пациентов (5,5%, 95% ДИ 0,3-10,7), в одном случае отмечена токсико-аллергическая реакция на пиразинамид при назначении совместно с феназидом. При назначении схем химиопрофилактики двумя препаратами, одним из которых был изониазид, а вторым – пиразинамид или этамбутол, или рифабутин, нежелательных реакций не зафиксировано.

В 2015 г. противотуберкулезной службой города Москвы совместно с Московским городским центром профилактики и борьбы со СПИДом была усилена работа по увеличению охвата ВИЧ-инфицированных лиц профилактическими мероприятиями. Показания к профилактическому лечению туберкулеза и его схемы были такими же, что и в 2014 г. В табл. 2 приведены предварительные результаты применения различных схем химиопрофилактики в 2015 г., окончательная оценка которых будет проведена к концу 2016 г.

В течение 2015 г. химиопрофилактика была назначена 1094 больным ВИЧ-инфекцией, что в 9,3 раза больше по сравнению с 2014 г. Категорически отказались от предложенного профилактического лечения 34 пациента (3,1%, 95% ДИ 2,08-4,14), соответственно 1060 ВИЧ-инфицированных лиц начали курс химиопрофилактики. Из них 415 пациентов

(39,2%, 95% ДИ 36,2-42,0) успешно завершили профилактическое лечение, 473 (44,5%, 95% ДИ 41,6-47,6) продолжили его (на 31.12.2015 года). У 14 человек появились нежелательные реакции на применение противотуберкулезных препаратов, что составило 1,3%, 95% ДИ 0,6-2,01. За время наблюдения ни одного случая туберкулеза у этих пациентов не было зарегистрировано. Самостоятельно прервали химиопрофилактику 158 (15%, 95% ДИ 12,8-17,5) больных ВИЧ-инфекцией.

При назначении одного препарата из 281 (26,5%, 95% ДИ 23,9-29,1) пациента, начавшего химиопрофилактику, прервали курс 91 человек (32,4%, 95% ДИ 26,9-37,9), из них 5 по медицинским показаниям, в связи с развитием нейро- и гепатотоксических реакций. Схемой, состоящей из двух противотуберкулезных препаратов, начали профилактическое лечение 779 (73,5%, 95% ДИ 70,8-76,2) больных ВИЧ-инфекцией, 67 (8,6%, 95% ДИ 6,6-10,6) пациентов прервали химиопрофилактику (9 человек по медицинским показаниям, остальные самостоятельно). В процессе проведения профилактического лечения нежелательные реакции, повлекшие отмену курса, наблюдались у 14 (1,8%, 95% ДИ 0,9-2,8) пациентов, в том числе, нейротоксические на изониазид - 4, гепатотоксические на изониазид - 2, пиразинамид - 2, рифабутин - 6.

Таблица 1

Распределение больных с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование в 2014 г. в зависимости от схемы химиопрофилактики (ХП)

Схемы ХП	Длительность курса ХП	Кол-во больных, получавших ХП	Кол-во больных, не завершивших ХП		Кол-во больных, завершивших ХП
			отменена врачом	прервана больным	
изониазид	6 мес.	73	4	35	34
изониазид и этамбутол	3 мес.	13	-	4	9
изониазид и пиразинамид	3 мес.	10	-	2	8
изониазид и рифабутин	3 мес.	11	-	4	7
феназид	6 мес.	4	-	2	2
феназид и пиразинамид	3 мес.	2	1	-	1
феназид и рифабутин	3 мес.	4	-	-	4
Всего		117(100%)	5(4,3%)	47(40,1%)	65 (55,6%)

Таблица 2

Распределение больных с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование в 2015 г. в зависимости от схемы химиопрофилактики (ХП)

Схемы ХП	Длительность курса ХП	Кол-во больных, получавших ХП, абс	Кол-во больных, не завершивших ХП		Кол-во больных, заверш-х ХП, абс	Кол-во больных, продолжавших ХП, абс
			отменена врачом, абс	прервана больным, абс		
изониазид	6 мес.	265	5	80	24	156
изониазид и этамбутол	3 мес.	175	-	17	91	67
изониазид и пиразинамид	3 мес.	377	-	32	162	183
изониазид и рифабутин	3 мес.	187	4	23	108	52
феназид	6 мес.	16	-	6	2	8
феназид и пиразинамид	3 мес.	35	2	-	26	7
феназид и рифабутин	3 мес.	5	3	-	2	-
Всего		1060(100%)	14(1,3%)	158(15,0%)	415(39,2%)	473(44,5%)

В соответствии с Федеральным законом «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» от 30 марта 1995 года № 38-ФЗ, службы по профилактике, лечению и помощи при ВИЧ-инфекции (Центры-СПИД) несут ответственность за проведение профилактики вторичных заболеваний, в том числе и туберкулеза [13]. Однако реальная эффективная работа по профилактике и раннему выявлению туберкулеза возможна только при интеграции противотуберкулезной службы и Центра СПИД. Прием и обследование больных ВИЧ-инфекцией в одном учреждении инфекционистом и фтизиатром позволяет одновременно проводить антиретровирусную терапию и химиопрофилактику туберкулеза, своевременно отслеживать развитие нежелательных реакций, а также в полной мере проводить мероприятия по раннему выявлению туберкулеза.

В Москве внедрен план по увеличению охвата химиопрофилактикой туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией, издан приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 1009 от 27.11.2015 года «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». Благодаря активной совместной работе противотуберкулезной службы города и Московского городского центра профилактики борьбы со СПИД удалось увеличить охват химиопрофилактикой с 3,3% в 2014 г. до 44% в 2015 г.

Заключение

Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-

инфекцией проводится стандартными схемами, состоящими из одного или двух противотуберкулезных препаратов, при этом в основном отмечается хорошая переносимость лечения. Наличие противопоказаний к назначению отдельных препаратов, их плохая переносимость не может являться основанием к отказу от необходимого профилактического курса терапии и требует индивидуального подбора лекарственных средств. Наиболее приемлемыми являются схемы с сочетанием двух противотуберкулезных препаратов в течение трех месяцев. Более короткий временной период, в отличие от схемы с применением одного противотуберкулезного препарата, при которой лечение проводится в течение 6 месяцев, определяет не только большую приверженность больных ВИЧ-инфекцией к профилактическому лечению туберкулеза, но и лучшую переносимость химиотерапии. Хорошие результаты, полученные в ходе исследования, при применении с целью химиопрофилактики с фиксированными дозами, связаны в первую очередь с удобством употребления этих форм. Увеличение охвата химиопрофилактикой туберкулеза ВИЧ-инфицированных лиц в условиях мегаполиса неизбежно ведет к изменению маршрутизации пациентов. В ряде случаев возможно проведение химиопрофилактики в другом медицинском учреждении — кабинете фтизиатра в амбулаторно-поликлиническом объединении, а также в противотуберкулезном учреждении (если они находится в «шаговой доступности») при условии неукоснительного соблюдения мер инфекционного контроля. При планировании работы следует учитывать возможность уклонения больных от химиопрофилактики туберкулеза, при усложнении маршрута и увеличении затрат времени на визит к врачу.

ЛИТЕРАТУРА

1. ЮНЭЙДС: Информационный бюллетень за 2015 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_ru.pdf. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
2. World Health Organization: Global tuberculosis report 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: / <http://www.who.int/tb/publications/ru/>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
3. ВОЗ: Руководство поведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: / <http://www.who.int/tb/publications/ru/>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
4. ВОЗ: Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов, 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
5. Эйсмонт Н. В. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции / Урал. мед. журнал. – 2011. – № 14. – С. 40-46.
6. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons / Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1): CD000171.
7. Gao XF, Wang L, Liu GJ et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis / Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(10): 1080-1090.
8. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Ю., Стерликов С.А., Русских О.Е. Фтизоэтам В6 и Фтизопирам В6 при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий / Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44–52.
9. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри / Материалы Форума, посвященного поиску, разработке и внедрению лекарственных средств. – Вашингтон, 2011. – 144 с.
10. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по ведению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (Перевод с английского). – ВОЗ. – Женева, 2005. – 86 с.
11. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание. / Бартлетт Д., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. – М.: ГРАНАТ, 2013. – 696 с.
12. ВОЗ: Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон, 2012 г. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://arvt.ru/sites/default/files/WHO_HIV_TB_2012.pdf. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).
13. О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции): Федеральный закон от 30.03.1995 N 38-ФЗ (ред. от 31.12.2014, с изм. от 12.03.2015) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_6222/. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 14.06.2016).

Получена: 15.08.2016

Received: 15.08.2016