

Национальная вирусологическая ассоциация
Профильная комиссия Минздрава России
по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции

Утверждены 10 сентября 2013 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
Правления Национальной
вирусологической ассоциации
доктор медицинских наук профессор



А. И. Мазус

Национальные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
ВИЧ-инфекции у взрослых



Национальная
Вирусологическая
Ассоциация

Москва
2014

Учреждения-разработчики:

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями».

Авторский коллектив:

д. м. н. проф. А. И. Мазус, д. м. н. Г. Д. Каминский, д. м. н. В. Н. Зими́на, к. м. н. Т. П. Бессараб, к. м. н. А. Ю. Пронин, к. м. н. доц. Е. В. Цыганова, к. м. н. А. Я. Ольшанский, к. м. н. Е. Л. Голохвастова, к. м. н. С. П. Царенко, к. м. н. Т. Е. Шимонова, к. м. н. Т. Р. Петросян, к. м. н. Т. Р. Халилулин, Е. А. Орлова-Морозова, Е. М. Серебряков, Д. Р. Набиуллина, Т. В. Иванова.

Мазус А. И., Каминский Г. Д., Зими́на В. Н., Бессараб Т. П., Пронин А. Ю., Цыганова Е. В., Ольшанский А. Я., Голохвастова Е. Л., Царенко С. П., Шимонова Т. Е., Петросян Т. Р., Халилулин Т. Р., Орлова-Морозова Е. А., Серебряков Е. М., Набиуллина Д. Р., Иванова Т. В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. — М., 2014. — 75 с. 2-е издание, исправленное и дополненное.

Информация, касающаяся доз, показаний к применению и способов применения лекарственных средств, содержащаяся в данных рекомендациях, может отличаться от информации, указанной в инструкции по их медицинскому применению. Для получения полной информации о применении того или иного препарата следует внимательно ознакомиться с вложенной в упаковку аннотацией, составленной производителем. Персональная ответственность за интерпретацию и использование настоящих рекомендаций лежит на практикующем враче.

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции предназначены для руководителей государственных центров профилактики и борьбы со СПИДом, врачей государственных центров профилактики и борьбы со СПИДом, врачей-инфекционистов, участвующих в системе оказания помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, студентов, ординаторов, аспирантов и преподавателей государственных образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

Одобрены и рекомендованы к изданию Профильной комиссией по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Министерства здравоохранения Российской Федерации и Национальной вирусологической ассоциацией.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Методология	4
2. ВИЧ-инфекция	7
2.1. Лабораторная диагностика	7
2.2. Антиретровирусная терапия	13
2.3. Лечение вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции	33
2.4. Гепатиты В и С при ВИЧ-инфекции	36
2.5. ВИЧ-инфекция и туберкулёз	44
2.6. Наркопотребление и ВИЧ-инфекция	55
3. Постконтактная профилактика	63
4. Медико-социальная экспертиза	68
5. Диспансеризация	70
6. ВИЧ-инфекция и законодательство Российской Федерации	72
7. Список сокращений	73

1. МЕТОДОЛОГИЯ

Метод, применяемый для сбора / селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схемы прилагаются);
- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Характеристика
А	Сильная (обязательная)
В	Средняя (рекомендуемая)
С	Слабая (возможный вариант ведения больного)

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности

Уровень доказательности	Характеристика
I	Данные рандомизированных контролируемых исследований
II	Данные нерандомизированных или надлежащим образом спроектированных когортных исследований с длительным клиническим наблюдением
III	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств методология, использованная в каждом исследовании, изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и вопросников, применяемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Для сведения к минимуму потенциальных ошибок вследствие субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо, то есть, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базировалась на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были отрецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и инфекционистов профильных учреждений в отношении доходчивости изложения рекомендаций и важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, были тщательно систематизированы и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Обсуждался каждый пункт, и вносимые в результате этого в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях в предварительной версии были представлены для дискуссии на Научно-практической конференции «Московская международная неделя вирусологии», 8 — 12 сентября 2013 года.

Проект рекомендаций был также отрецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (А–С) и уровни доказательности (I, II, III) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

ВИЧ-инфекция — инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (*англ. Human Immunodeficiency Virus Infection — HIV-infection*). ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Клинические проявления СПИДа, приводящие к гибели инфицированного человека, — оппортунистические (вторичные) инфекции, злокачественные новообразования и аутоиммунные процессы.

2.1. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Своевременное выявление лабораторных маркеров, верифицирующих заражение ВИЧ, имеет огромное значение в скрининге донорской крови, установлении факта заражения конкретного лица, мониторинге прогрессирования заболевания у больного ВИЧ-инфекцией, для контроля назначения и эффективности антиретровирусной терапии (АРТ).

Существующий в настоящее время арсенал методов, позволяющих установить лабораторный диагноз «ВИЧ-инфекция», весьма обширен и позволяет решить все перечисленные задачи.

Эти методы могут быть классифицированы следующим образом:

- 1) тесты для выявления антител к ВИЧ;
- 2) тесты для выявления антигенов ВИЧ;
- 3) тесты для выявления и мониторинга количества вирусных нуклеиновых кислот.

Методы определения антител, в свою очередь, могут быть разделены на две группы:

1) тесты для скрининга на ВИЧ-инфекцию, предназначенные для выявления всех инфицированных лиц;

2) подтверждающие (дополнительные) тесты, предназначенные для обследования неинфицированных ВИЧ лиц, у которых на первом этапе определялись реактивные результаты в скрининговом тесте. Положительный результат подтверждающих тестов является основанием для постановки лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция».

Тесты, обладающие высокой чувствительностью, дают очень малое количество ложноотрицательных результатов, а тесты с высокой специфичностью — минимальное количество ложноположительных результатов.

Проводимые совместно, эти тесты обеспечивают высокую точность и достоверность диагностики ВИЧ-инфекции.

Скрининговые исследования на ВИЧ

Наиболее применяемым в мире методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является определение антител и антигенов ВИЧ.

Алгоритм установления лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция»

В Российской Федерации утвержден двухэтапный принцип установления лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция». На первом этапе кровь поступает в скрининговую лабораторию, где

подвергается исследованию на наличие антител к ВИЧ и вирусных антигенов с помощью стандартных лабораторных технологий, разрешенных к применению в Российской Федерации (ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ). При получении отрицательного результата образец признается не содержащим антител к ВИЧ и дальнейшие исследования прекращаются.

Если в первой постановке получен реактивный результат, проводятся еще два одномоментных исследования с помощью той же тест-системы. При получении двух отрицательных результатов образец признается отрицательным и дальнейшие исследования прекращаются.

При получении хотя бы одного реактивного результата в двух постановках образец признается первично-реактивным и направляется для дальнейшего исследования с целью подтверждения наличия антител к ВИЧ в референс-лабораторию. Следует избегать термина «положительный результат» на этапе скрининговой лаборатории, так как это может привести к неправомерной постановке диагноза «ВИЧ-инфекция» с катастрофическими последствиями для больного.

На втором этапе первично-реактивный образец повторно исследуется с помощью тест-системы, отличной от применяемой в скрининговой лаборатории. При получении отрицательного результата сыворотка исследуется с помощью третьей тест-системы, отличной от первой и второй. При получении отрицательного результата выдается заключение об отсутствии антител к ВИЧ.

В случае получения реактивного результата при исследовании с помощью второй и / или третьей тест-системы образец направляется на исследование методом иммунного блота (ИБ, подтверждающий тест) с применением диагностикумов, разрешенных к использованию в Российской Федерации.

Данный метод подразумевает инкубацию исследуемого образца с мембраной, на которой фиксированы индивидуальные белки ВИЧ, разделенные с помощью электрофореза, либо рекомбинантные белки, имитирующие антигенные детерминанты ВИЧ. При наличии в образце специфических антител к ВИЧ на мембране образуются темные полосы различной интенсивности, соответствующие положению определенных антигенов ВИЧ.

Классификация результатов ИБ как «положительный», «отрицательный», «неопределенный» осуществляется по критериям, закрепленным нормативными документами. Вирусные антигены ВИЧ-1 распределяются на мембране следующим образом: gp160, gp120, p66, p55, gp41, p31, p24, p17, p15.

Положительными считаются пробы, в которых обнаруживаются антитела по крайней мере к двум из трех гликопротеидов ВИЧ. Отрицательными признаются сыворотки, в которых не обнаруживаются антитела ни к одному из антигенов ВИЧ.

Неопределенными считаются сыворотки, в которых обнаруживаются антитела к одному гликопротеиду ВИЧ и / или каким-либо белкам ВИЧ и картина не отвечает критериям позитивности.

Необходимо особо отметить, что в настоящее время ни один из конкретных единичных тестов не может быть признан лучшим, чем любой другой. Решение о выборе стратегии тестирования и, в частности, о выборе конкретного теста зависит от целей тестирования, доступных ресурсов, требуемых характеристик и т. п. Безотносительно к качеству тест-систем необходимо помнить, что лабораторные методы не являются абсолютно безупречными.

В Российской Федерации лабораторные исследования по диагностике ВИЧ-инфекции осуществляются в организациях государственной, муниципальных или частных систем

здравоохранения на основании санитарно-эпидемиологического заключения, выдаваемого органами Роспотребнадзора, и лицензии, предоставляемой в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

На скрининговом этапе применяются тест-системы четвертого поколения, позволяющие совместно с ИБ одновременно выявлять в образце антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и антиген ВИЧ-1 p24 через 2 — 3 недели после возможного заражения. Такая комбинация тестов для выявления антител к ВИЧ способна выявить более 80 % новых случаев заражения.

В соответствии с требованиями нормативных документов в целях обеспечения контроля и учета исследований референс-диагностика должна осуществляться в том же субъекте Российской Федерации, где проводилось скрининговое обследование, в лаборатории уполномоченной специализированной лечебно-профилактической организации, осуществляющей организационно-методическую работу по проведению диагностических, лечебных, профилактических и противоэпидемических мероприятий по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям.

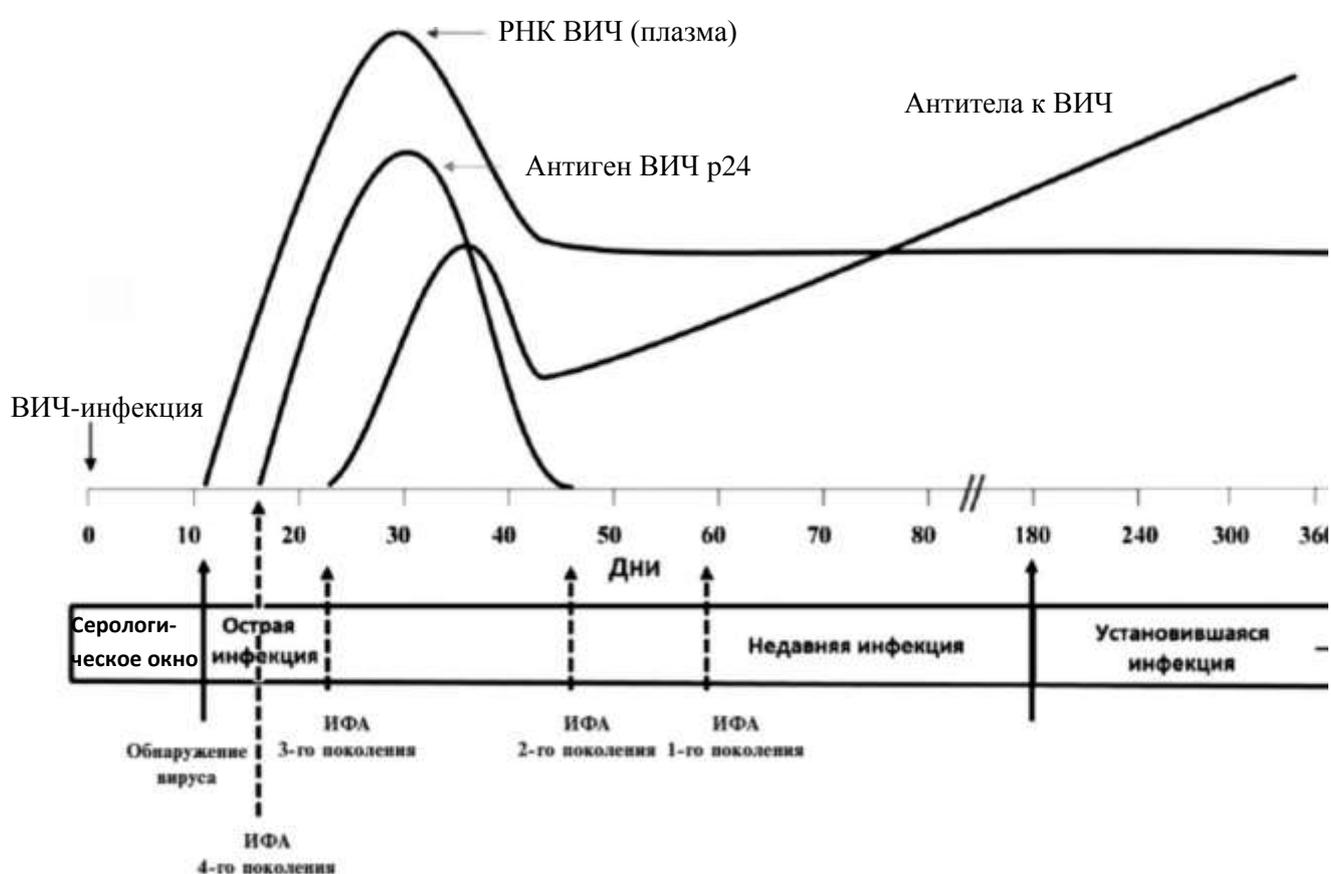


Рисунок 1. Последовательность появления лабораторных маркеров ВИЧ-инфекции. Из: *J AIDS* 2010; 55 (Suppl 2), с изменениями.

Трудности в установлении лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция»

Большинство проблем лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции связано с несоответствием чувствительности ИБ чувствительности скрининговых тестов. Вопрос заключается в том, что скрининговые тесты первого и второго поколения были способны выявить большинство инфицированных лиц через 6 — 12 недель после заражения ВИЧ (рис. 1). На этом этапе ИБ полностью соответствовал своему предназначению подтверждающего теста.

Внедрение в практику тест-систем третьего поколения сократило этот период до 3 — 4 недель, так как тест-системы этого типа определяли все изотипы антител к ВИЧ.

Период «серологического окна» удалось сократить до 2 — 3 недель путем применения тестов для выявления антигена ВИЧ-1 р24. В ИФА-тестах четвертого поколения удалось совместить технологии — определение антител к ВИЧ и антигена ВИЧ.

Внедрение в диагностические стратегии методов выявления нуклеиновых кислот ВИЧ позволило выявлять инфекцию через 1 неделю после заражения. Становится очевидным, что применяемый в настоящее время алгоритм установления диагноза ВИЧ-инфекции ИФА + ИБ фактически не соответствует возможностям диагностической лаборатории. Более того, данный алгоритм не позволяет выявить раннюю инфекцию, самый опасный в эпидемиологическом плане период заболевания. Многочисленные когортные исследования убедительно показали, что вероятность трансмиссии ВИЧ во время острой инфекции в 26 раз выше, чем в период установившейся стадии заболевания.

В каждом случае реактивного результата на наличие антител к ВИЧ во второй и / или третьей тест-системах, но отрицательного (неопределенного) результата ИБ следует предполагать острую ВИЧ-инфекцию. Эта проблема может быть решена только внедрением в подтверждающие схемы молекулярных методов исследования.

Методы тестирования нуклеиновых кислот уже широко применяются для скрининга донорской крови и стали обязательными в банках крови. Ход эпидемии ВИЧ-инфекции ставит задачу широко внедрять их в работу референс-лабораторий.

Быстрые тесты

Быстрые тесты для выявления специфических антител к ВИЧ были разработаны еще в конце 80-х годов XX века и определяются как тесты, которые дают результат не более чем в течение 30 мин. Они приобрели популярность в начале 1990-х годов, после того как новые технологии дали возможность получить быстрые тесты, сопоставимые по точности с ИФА, если выполняются тщательно обученным персоналом. Быстрые тесты могут храниться при комнатной температуре и легко транспортируются. Для исследования могут использоваться кровь, сыворотка или плазма. В настоящее время на рынке появились комбинированные тесты, выявляющие одновременно антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и антиген ВИЧ-1 р24.

Область применения быстрых тестов определена нормативной базой:

- трансплантология — первичное обследование перед забором донорского материала;
- профилактика перинатальной передачи ВИЧ — тестирование беременных с неизвестным ВИЧ-статусом в родильном доме для назначения антиретровирусной профилактики в родах;
- постконтактная профилактика — тестирование на ВИЧ в случае аварийной ситуации.

Особой областью применения быстрых тестов является их использование при обследовании доноров в случае экстренного переливания крови при невозможности перелить обследованную в установленном порядке донорскую кровь.

Каждое исследование на антитела к ВИЧ с применением быстрых тестов должно сопровождаться обязательным исследованием той же порции крови с помощью стандартных лабораторных технологий, разрешенных к применению в Российской Федерации.

Запрещается выдача заключения о наличии или отсутствии ВИЧ-инфекции по результатам быстрого теста.

Альтернативные стратегии тестирования на ВИЧ

Альтернативой классическим тестам для определения антител к ВИЧ является использование в качестве исследуемого образца слюны (десневого трансудата) или мочи.

Основным преимуществом этих тестов является неинвазивный сбор образцов для исследования, что очень важно при тестировании больших групп населения вне лабораторных условий, обследовании детей, людей, у которых трудно выполнить забор крови, а также людей, которые не хотят сдавать кровь по религиозным или каким-либо другим соображениям.

Положительный результат таких тестов должен считаться предварительным и подтверждаться так же, как и при стандартном тестировании.

Основным недостатком этих тестов является отсутствие соответствующего подтверждающего теста. То есть необходимо брать кровь для проведения подтверждающих исследований в случае получения первично-положительного результата.

Таблица 3. Схема лабораторного мониторинга при постановке на диспансерный учёт и после начала АРТ

	Постановка на диспансерный учёт	Мониторинг до начала терапии	Начало терапии или её изменение	2 недели / 1 месяц после начала терапии	Каждые 3—4 месяца	Отсутствие эффекта терапии	Клинические показания
Определение антител к ВИЧ-1 / 2	+ Если ранее диагноз не подтвержден						
Уровень CD4 ⁺	+	+ Каждые 3—6 месяцев	+		+	+	+
Вирусная нагрузка ВИЧ-1	+	+ Каждые 3—6 месяцев	+	+ / далее через 1 месяц	+	+	+
Тест на резистентность	+		+			+	+
Тест на HLA-B*5701			+ Если предполагается назначение абакавира				
Определение тропизма ВИЧ			+ Если предполагается назначение АР CCR5				+
Серология, ВГВ	+	Анти-НВсog (сум). при постановке на учёт	+ Если ранее НВsAg «←»				+
Молекулярно-биологическое исследование, ВГВ							+
Серология, ВГС	+	Диспансерно 1 раз в год					+
Молекулярно-биологическое исследование, ВГС							+
Серология, ЦМВ	+						+
Молекулярно-биологическое исследование, ЦМВ							+
Серология, токсоплазмоз	+						+
Клинический анализ крови, развернутый	+		+	+ / далее через 1 месяц	+		+
Биохимический анализ крови общетерапевтический	+	+ Каждые 6 месяцев	+	+ / далее через 1 месяц	+		+
Анализ мочи общий	+		+	- / через 1 месяц	+		+

Пример формулировки диагноза

При постановке диагноза указывают нозологическую единицу по МКБ-10 — ВИЧ-инфекцию, затем стадию, фазу, вторичное заболевание. Если на фоне вирусоносительства одно из вторичных заболеваний имеет степень проявления, соответствующую критериям СПИДа, это указывают после стадии заболевания.

Примеры:

- *ВИЧ-инфекция, стадия 3 (субклиническая);*
- *ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4А, фаза ремиссии на фоне антиретровирусной терапии: орофарингеальный кандидоз в анамнезе;*
- *ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), фаза прогрессирования при отсутствии антиретровирусной терапии: пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода и полости рта.*

Коды по МКБ-10

- В20 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- В20.0 С проявлениями микобактериальной инфекции.
- В20.1 С проявлениями других бактериальных инфекций.
- В20.2 С проявлениями цитомегаловирусного заболевания.
- В20.3 С проявлениями других вирусных инфекций.
- В20.4 С проявлениями кандидоза.
- В20.5 С проявлениями других микозов.
- В20.6 С проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*¹.
- В20.7 С проявлениями множественных инфекций.
- В20.8 С проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней.
- В20.9 С проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней.
- В21 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- В21.0 С проявлениями саркомы Капоши.
- В21.1 С проявлениями лимфомы Беркитта.
- В21.2 С проявлениями других неходжкинских лимфом.
- В21.3 С проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей.
- В21.7 С проявлениями множественных злокачественных новообразований.
- В21.8 С проявлениями других злокачественных новообразований.
- В21.9 С проявлениями неуточненных злокачественных новообразований.
- В22 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней.
- В22.0 С проявлениями энцефалопатии.
- В22.1 С проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита.
- В22.2 С проявлениями изнуряющего синдрома.
- В22.7 С проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.
- В23 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний.
- В23.0 Острый ВИЧ-инфекционный синдром.
- В23.1 С проявлениями (персистентной) генерализированной лимфаденопатии.
- В23.2 С проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.
- В23.8 С проявлениями других уточненных состояний.
- В24 Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная.
- F02.4 Деменция при болезни, вызванной ВИЧ (В22.0).
- R75 Лабораторное обнаружение ВИЧ.
- Z11.4 Специальное скрининговое обследование с целью выявления инфицирования ВИЧ.
- Z20.6 Контакт с больным и возможность заражения ВИЧ.
- Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ.
- Z71.7 Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ.
- Z83.0 В семейном анамнезе болезнь, вызванная ВИЧ.

¹ Современная таксономия: *Pneumocystis jirovecii*.

2.2. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Цели АРТ

АРТ в настоящее время является основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией. Цель АРТ — **увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных ВИЧ-инфекцией, предотвращение развития СПИДа.**

Задачи АРТ

- *клинические:* предотвращение развития оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированных неинфекционных заболеваний;
- *вирусологические:* максимальное и длительное подавление репликации ВИЧ;
- *иммунологические:* восстановление и поддержание функции иммунной системы;
- *эпидемиологические:* уменьшение числа случаев передачи ВИЧ.

Показания для начала АРТ у взрослых

АРТ следует назначать:

- всем пациентам с количеством лимфоцитов $CD4^+$ < 500 мкл^{-1} независимо от стадии заболевания. (Сила рекомендации для пациентов с количеством лимфоцитов $CD4^+$ < 350 мкл^{-1} — АІ, для пациентов с количеством лимфоцитов $CD4^+$ между 350 и 500 мкл^{-1} — АІІ). Пациентам с количеством лимфоцитов $CD4^+$ > 500 мкл^{-1} АРТ может быть назначена при готовности принимать терапию пожизненно. Рекомендуется назначать АРТ независимо от количества лимфоцитов $CD4^+$ при их быстром снижении (> 100 мкл^{-1} в год) (АІІІ);
- всем пациентам независимо от количества лимфоцитов $CD4^+$ при наличии клинических проявлений вторичных заболеваний (стадии 4 и 5), особенно при развитии СПИД-индикаторных заболеваний (АІ) (в некоторых случаях АРТ может быть отложена для предотвращения развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС));
- при острой ВИЧ-инфекции (пожизненно) (ВІІІ);
- всем пациентам независимо от количества лимфоцитов $CD4^+$ и стадии заболевания в следующих ситуациях:
 - пациентам с активной формой туберкулёза (АІІІ);
 - пациентам с сопутствующим хроническим гепатитом В (ХГВ), если показано его лечение (АІІ), или при наличии признаков тяжелого хронического поражения печени (АІІІ);
 - пациентам с сопутствующим хроническим гепатитом С (ХГС) (СІІІ) (при количестве лимфоцитов $CD4^+$ > 500 мкл^{-1} АРТ может быть отложена до завершения курса лечения ХГС);
 - пациентам с ВИЧ-ассоциированной нефропатией (АІІ);
 - пациентам с заболеваниями, требующими длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики) (АІІІ);
 - беременным (АІІ);
 - тромбоцитопения;
 - пациентам старше 60 лет (ВІІ) с ВИЧ-ассоциированными нейрокогнитивными расстройствами;
 - при вирусной нагрузке (ВН) $> 100\ 000$ копий / мл плазмы (ВІІ);
 - по эпидемиологическим показаниям: инфицированному ВИЧ партнеру в дискордантной паре (АІ), при подготовке ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий (АІІІ).

Антиретровирусные препараты

Антиретровирусные препараты (АРП) нацелены на уязвимые этапы жизненного цикла ВИЧ и тем самым препятствуют его размножению. В настоящее время в международной клинической практике разрешено к применению более 30 отдельных и комбинированных препаратов. Эти препараты принадлежат к шести фармакологическим группам:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ).
3. Ингибиторы протеазы (ИП).
4. Ингибиторы интегразы (ИИ).
5. Ингибиторы слияния (фузии) (ИС).
6. Антагонисты рецепторов (АР).

В России разрешено к применению 28 АРП, включая комбинации фиксированных доз (КФД).

Таблица 4. Список АРП, разрешенных к применению в России².

№ п / п	Наименование фармакологических групп АРП	Мишени / процессы	Международные непатентованные наименования АРП
1	Нуклеозидные / нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Обратная транскриптаза ВИЧ	Абакавир, абакавир + ламивудин, диданозин, зидовудин, зидовудин + абакавир + ламивудин, зидовудин + ламивудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, тенофовир + эмтрицитабин, фосфазид
	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		Невирапин, рилпивирин, этравирин, эфавиренз
2	Ингибиторы протеазы (ИП)	Протеаза ВИЧ	Атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир + ритонавир, нелфинавир ³ , ритонавир (бустер), саквинавир, типранавир, фосампренавир
3	Ингибиторы интегразы (ИИ)	Интеграза ВИЧ	Ралтегравир
4	Ингибиторы слияния (фузии) (ИС)	Слияние ВИЧ с клеткой (фузия)	Энфувиртид
5	Антагонисты CCR5-рецепторов (АР)	Взаимодействие ВИЧ с CCR5-рецептором	Маравирок
6	Комбинация НИОТ + ННИОТ	Обратная транскриптаза ВИЧ	Рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин

Антиретровирусные препараты, используемые у взрослых

Препараты принимаются в одно и то же время суток. Интервал при приеме 1 раз в сутки составляет 24 часа, 2 раза в сутки – 12 часов. В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых используются следующие препараты⁴.

² Государственный реестр лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

³ В настоящее время не применяется.

⁴ В т.ч. препараты в виде раствора для приема внутрь для пациентов, которым необходимо изменить форму выпуска или дозировку.

НИОТ**Абакавир (АВС)***Таблетки.*

300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки. Перед назначением выполнить тест на HLA-B*5701. При отмене препарата из-за возникновения реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) повторное назначение противопоказано!

Диданозин (ddI)*Капсулы.*

Масса тела < 60 кг — 250 мг 1 раз в сутки, за 1,5 часа до еды или через 2 часа после еды⁵.
 Масса тела от 60 кг — 400 мг 1 раз в сутки, за 1,5 часа до еды или через 2 часа после еды.

Зидовудин (ZDV)*Капсулы.*

300 мг 2 раза в сутки.

Ламивудин (ЗТС)*Таблетки.*

150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки.

Ставудин (d4T)*Капсулы.*

30 мг 2 раза в сутки.

Тенофовир (ТДФ)*Таблетки.*

300 мг 1 раз в сутки.

Абакавир / ламивудин (АВС / ЗТС)*Таблетки.*

600 / 300 мг 1 раз в сутки. Перед назначением выполнить тест на HLA-B*5701. При отмене препарата (РГЗТ) повторное назначение противопоказано!

Зидовудин / ламивудин (ZDV / ЗТС)*Таблетки.*

300 / 150 мг 2 раза в сутки.

Зидовудин / ламивудин / абакавир (ZDV / ЗТС / АВС)*Таблетки.*

300 / 150 / 300 мг 2 раза в сутки. Перед назначением выполнить тест на HLA-B*5701. При отмене препарата (РГЗТ) повторное назначение противопоказано!

Тенофовир / эмтрицитабин (ТДФ / FTC)*Таблетки.*

300 / 200 мг 1 раз в сутки.

⁵ В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. В соответствии с современными руководствами (Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А. И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. — М.: ГРАНАТ, 2013) рекомендуется принимать препарат не менее чем за 30 минут до еды или не менее чем через 2 часа после еды.

ННИОТ**Невирепин (NVP)***Таблетки.*

200 мг 1 раз в сутки в течение первых 14 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки.

Рилпивириин (RPV)*Таблетки.*

25 мг⁶ 1 раз в сутки, принимать во время еды, применять для лечения ВИЧ-1-инфекции у пациентов с исходной вирусной нагрузкой менее 100 000 коп / мл.

Этравирин (ETR)*Таблетки.*

200 мг 2 раза в сутки, принимать после еды⁷.

Эфавиренз (EFV)*Капсулы или таблетки.*

600 мг 1 раз в сутки, первые 4 недели принимать натощак, перед сном.

ИП**Атазанавир (ATV)***Капсулы.*

300 мг ATV / 100 мг RTV 1 раз в сутки, принимать во время еды.

400 мг ATV 1 раз в сутки, принимать во время еды.

Дарунавир (DRV)*Таблетки.*

600 мг DRV / 100 мг RTV 2 раза в сутки, принимать во время еды.

800 мг DRV / 100 мг RTV 1 раз в сутки, принимать во время еды.

Индинавир (IDV)*Капсулы.*

800 мг 3 раза в сутки (каждые 8 часов), необходимо выпивать больше 1,5 л жидкости в сутки.

800 мг IDV / 100 мг RTV 2 раза в сутки, 400 мг IDV / 200 мг 2 раза в сутки, необходимо выпивать больше 1,5 л жидкости в сутки.

Лопинавир / ритонавир (LPV / r)*Таблетки.*

400 / 100 мг 2 раза в сутки или 800 / 200 мг 1 раз в сутки, независимо от приём пищи.

Ритонавир (RTV)

Используется в качестве бустера ИП в установленных дозировках.

⁶ В пересчете на RPV. Рилпивирина гидрохлорид – 27,5 мг.

⁷ Согласно инструкции по применению препарата возможно измельчение и размешивание таблеток рилпивирина в воде (избегать использование теплой воды более 40 °С) с незамедлительным употреблением, что имеет значение у больных с затруднением глотания. С целью приема полной дозы следует дополнительно ополаскивать сосуд, в котором проводилось растворение, и также дать этот раствор пациенту.

Саквинавир (SQV)*Таблетки.*

1000 мг SQV / 100 мг RTV 2 раза в сутки, принимать не позднее чем через 2 часа после приема пищи.

Типранавир (TPV)*Капсулы.*

500 мг TPV / 200 мг RTV 2 раза в сутки, принимать во время еды.

Фосампренавир (FPV)*Таблетки.*

700 мг FPV / 100 мг RTV 2 раза в сутки.

1400 мг FPV / 100 мг RTV 1 раз в сутки (для пациентов, ранее не принимавших АРП).

1400 мг FPV 2 раза в сутки (для пациентов, ранее не принимавших АРП).

НИОТ + ННИОТ. Комбинированный препарат.

Рилпивирин / тенофовир / эмтрицитабин (RPV / TDF / FTC) — 25⁸ / 300 / 200 мг — комбинированный антиретровирусный препарат для лечения ВИЧ-1-инфекции у пациентов с исходной вирусной нагрузкой менее 100 000 коп / мл. Принимать во время еды.

ИС**Энфувиртид (ENF)**

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 90 мг / мл.

90 мг 2 раза в сутки.

ИИ**Ралтегравир (RAL)***Таблетки.*

400 мг 2 раза в сутки.

АР**Маравирок (MVC)***Таблетки.*

300 мг 2 раза в сутки (в комбинациях с рядом ННИОТ и ИП необходима коррекция доз).
Выполнение анализа на тропизм вируса перед началом терапии.

Схемы АРТ**Характеристика схем АРТ**

Пациенту одновременно назначают не менее трех АРП. Лечение проводится пожизненно.

⁸ В пересчете на RPV. Рилпивирин гидрохлорид – 27,5 мг.

Последовательность назначения схем АРТ

Выделяют схемы (линии) АРТ первого, второго и третьего ряда и схемы резерва (схемы спасения).

Под *схемами первого ряда* понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ.

Под *схемами второго ряда* подразумевают режимы АРТ, применяемые в случае неэффективности схемы первого ряда.

Схемы третьего ряда назначают при неэффективности схем второго ряда.

Схемы резерва (схемы спасения) — нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов.

Предпочтительные, альтернативные и приемлемые схемы АРТ

Предпочтительные — схемы, оптимальные по совокупности параметров: эффективность, безопасность, переносимость, удобство приема, экономичность.

Альтернативные — схемы, имеющие преимущество перед предпочтительными схемами по параметрам безопасности или эффективности для отдельных (особых) категорий пациентов.

Приемлемые — применяются только при невозможности назначения предпочтительных и альтернативных схем.

АРТ первого ряда

Факторы, которые необходимо учитывать при выборе начальной терапии

Схема АРТ должна подбираться индивидуально каждому пациенту с учетом ряда факторов, к которым относятся:

- сопутствующие заболевания и состояния (сердечно-сосудистые заболевания, зависимость от психоактивных веществ, болезни печени, почек, психические расстройства, туберкулёз и др.);
- возможные побочные эффекты препаратов;
- возможные лекарственные взаимодействия с другими препаратами;
- беременность и возможность наступления беременности;
- результаты исследования вируса на резистентность методом генотипирования;
- уровень вирусной нагрузки (ВН) перед началом АРТ;
- пол и количество лимфоцитов CD4⁺ на момент начала лечения, если в схему лечения планируется включить NVP;
- результаты типирования на HLA-B*5701, если в схему лечения планируется включить ABC;
- определение тропизма ВИЧ, если предполагается назначение MVC;
- предполагаемый уровень соблюдения режима лечения;
- удобство схемы терапии (то есть количество принимаемых в сутки таблеток, частота приема препаратов, привязанность к приемам пищи, требования к составу пищи и потреблению жидкости).

Подбираемая схема АРТ должна обеспечивать долгосрочную эффективность лечения и максимальную переносимость.

Применение АРТ в виде КФД, режимов с минимальным количеством таблеток, позволяет увеличить приверженность пациентов к лечению, снизить риск вирусологической неудачи и уменьшить вероятность развития осложнений клинического течения заболевания (АП).

Схемы АРТ первого ряда

Для пациентов без опыта терапии рекомендуются предпочтительные схемы АРТ первого ряда, включающие два НИОТ в сочетании с одним ННИОТ, или с одним ИП, или с одним ИИ (АИ).

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется использовать следующие комбинации препаратов: TDF + 3ТС, или TDF + FTC, или ABC + 3ТС. Для удобства приема, повышения приверженности пациента лечению и, следовательно увеличения эффективности АРТ, предпочтительно применять КФД ABC + 3ТС и TDF + FTC. В качестве третьего компонента рекомендуется использовать EFV или RPV из класса ННИОТ, DRV, ATV, FPV или LPV, бустированные RTV, из класса ИП и RAL из класса ИИ.

В альтернативных схемах в качестве нуклеозидной основы рекомендуется применять комбинацию ZDV + 3ТС, предпочтительно в форме КФД. Третий компонент — NVP из класса ННИОТ, или бустированный SQV из класса ИП, или MVC из класса АР. В качестве альтернативной схемы также рекомендуется использовать комбинацию из трех НИОТ ABC / 3ТС / ZDV у пациентов с коинфекцией ВИЧ / туберкулёз (при уровне ВН не более 100 000 копий /мл у ранее не получавших АРП пациентов). Перед назначением ABC необходимо провести тестирование на наличие аллеля HLA-B*5701.

При возникновении явлений непереносимости рекомендуется менять схему и подбирать препараты внутри класса (ННИОТ, ИП). Не рекомендуется смена класса препарата, если существуют возможности замены препарата внутри класса. Это обеспечивает сохранение для больного максимально возможного количества вариантов лечения в случае возникновения резистентности.

Таблица 5. Предпочтительные и альтернативные схемы первого ряда АРТ

		Предпочтительная схема	Альтернативная схема
Два НИОТ		TDF + 3ТС, или ABC* + 3ТС, или TDF + FTC	ZDV + 3ТС
Плюс			
Третий компонент	ННИОТ	EFV RPV	NVP
	ИП	ATV / r DRV / r FPV / r LPV / r	SQV / r
	ИИ	RAL	
	АР	-	MVC**
Или			
Три НИОТ		-	ABC / 3ТС / ZDV*

* Рекомендуется предварительно выполнить тест на HLA-B*5701.

** Предварительно необходимо провести тест на тропизм ВИЧ.

Рекомендации по АРТ у особых категорий пациентов

АРТ у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией

АРТ показана всем пациентам в стадии острой ВИЧ-инфекции (стадия 2Б и 2В) (ВП).

При выявлении острой ВИЧ-инфекции у беременных рекомендуется незамедлительно назначить комбинированную АРТ из-за высокого риска передачи ВИЧ ребёнку.⁹

Для лечения пациентов с острой ВИЧ-инфекцией рекомендуется использовать те же схемы АРТ, что и для лечения ранее не получавших АРТ пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией, и продолжать терапию на протяжении всей жизни.

АРТ у пациентов с анемией или гранулоцитопенией

При наличии у пациентов анемии и/или гранулоцитопении любой степени выраженности не рекомендуется назначать ZDV и ZDV-содержащие препараты из-за их миелотоксичности. При развитии анемии и/или гранулоцитопении ZDV подлежит немедленной отмене.

АРТ у беременных, нуждающихся в терапии, и с целью профилактики передачи ВИЧ ребёнку¹⁰

Всем беременным с ВИЧ-инфекцией независимо от количества лимфоцитов CD4⁺ и ВН показана АРТ с целью профилактики передачи ВИЧ ребёнку.

Если ВИЧ-инфицированная женщина не получала АРТ, то в случае наступления у нее беременности, которую планируется сохранить, необходимо назначить АРТ для профилактики заражения ребёнка. Если беременность наступает у женщины, уже получающей АРТ, то терапию продолжают. При этом отменять АРТ в I триместре беременности не рекомендуется.

АРТ, назначаемая беременным, должна включать не менее трех препаратов: два НИОТ + ИП или схема, состоящая из трех НИОТ. При количестве лимфоцитов CD4⁺ < 250 мкл⁻¹ беременной женщине может быть назначен NVP (ННИОТ).

В схему АРТ у беременной рекомендуется включить ZDV; при наличии противопоказаний к его использованию — заменить его на ABC или TDF. При наличии у беременной ВГВ рекомендуется избегать назначения TDF, если не требуется лечение ВГВ. В качестве третьего компонента схемы АРТ предпочтительны: LPV / г в таблетках (400 / 100 мг 2 раза в сутки, а в III триместре¹¹ — 600 / 150 мг 2 раза в сутки), ATV / г в дозе 300 / 100 мг 1 раз в сутки, SQV / г в дозе 1000 / 100 мг 2 раза в сутки (AI).

Если беременность наступила у женщины, уже получающей АРТ, рекомендуется продолжить текущую схему, если она эффективна, безопасна и хорошо переносится. Если в схему лечения входят препараты, не рекомендуемые для применения у беременных или недостаточно изученные, вопрос об их замене решается в индивидуальном порядке на основе оценки риска и пользы для матери и плода.

⁹ С целью своевременного выявления ВИЧ-инфекции у беременных женщин рекомендуется обследование мужей (партнеров) беременных женщин на ВИЧ-инфекцию.

¹⁰ Руководство по применению АРТ у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США. — DHHS, 2012; консолидированные рекомендации «Использование антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции». — ВОЗ, июнь 2013.

¹¹ С 26-й недели беременности (175-го дня).

Сроки и тактика начала приема АРТ в период беременности

Сроки и тактика начала АРТ во время беременности определяются сроком беременности и наличием у женщины показаний для назначения АРТ.

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности менее 13 недель (или у ВИЧ-инфицированной женщины обнаружена беременность, соответствующая этому сроку), рекомендуется:

- если у женщины имеются показания к началу АРТ — начать АРТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности;
- если у женщины выявлена $VH > 100\,000$ копий / мл (высокий риск заражения плода) — начать АРТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности;
- если показания к АРТ (за исключением беременности) отсутствуют — начать АРТ сразу после окончания I триместра беременности (с 13 недели¹²).

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности от 13 до 27 недель (или ВИЧ-инфицированная женщина обратилась в эти сроки), рекомендуется начать АРТ независимо от наличия или отсутствия других, помимо беременности, показаний к АРТ.

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности 28 недель и более (или ВИЧ-инфицированная беременная обратилась в эти сроки), рекомендуется незамедлительно начать АРТ по схеме LPV / r + (ZDV / ЗТС). Прием препаратов следует начать сразу после забора крови для исследований, проводимых перед началом АРТ (определение уровней РНК ВИЧ, лимфоцитов $CD4^+$, общий и биохимический анализы крови), не дожидаясь их результатов. В случае необходимости после получения результатов лабораторных исследований (например, выявление низкого уровня гемоглобина) назначенная схема может быть скорректирована. При наличии анемии и / или гранулоцитопении у беременных в схеме АРТ не рекомендуется использовать ZDV. Рекомендуется использовать в качестве нуклеозидной основы комбинацию препаратов ABC + ЗТС.

Тактика проведения АРТ у женщин в родах и после родов

Во время родов для предотвращения передачи ВИЧ используются усиленная химиопрофилактика и (по показаниям) оперативное родоразрешение. В родах всем женщинам следует назначить внутривенно ZDV, независимо от наличия АРТ и её схемы.

Внутривенная инфузия ZDV: при родах через естественные родовые пути — из расчета 2 мг / кг в течение первого часа родовой деятельности, затем из расчета 1 мг / кг / час до пересечения пуповины; при плановом кесаревом сечении расчет дозы — как при естественных родах, введение препарата начинают за 3 часа до операции.

Применение NVP в родах у женщин, получающих АРТ, нецелесообразно, поскольку не показало дополнительной эффективности.

У женщин, не получавших АРТ в период беременности, при невозможности применить в родах внутривенное введение ZDV в качестве альтернативы можно применить схему,

¹² С 85-го дня.

включающую однократный прием NVP (1 таблетка 200 мг) + ZDV / ЗТС в стандартной терапевтической дозе в день родов и в течение 7 дней после родов (ВИИ).

После завершения беременности рекомендуется продолжить АРТ всем женщинам, независимо от того, были ли у них показания к началу АРТ до беременности, по ранее назначенной схеме (исключение составляет LPV / r: через 2 недели после родов увеличенную в III триместре беременности дозу (по 3 таблетки 2 раза в сутки) рекомендуется снизить до терапевтической дозы (по 2 таблетки 2 раза в сутки)) (ВИ).¹³

Пациенты старшего возраста (старше 60 лет)

АРТ рекомендуется назначать всем пациентам старше 60 лет независимо от количества лимфоцитов CD4⁺ (ВИИ).

При выборе схемы АРТ ориентируются на наличие сопутствующих заболеваний и межлекарственные взаимодействия с препаратами для их лечения, проводят тщательный мониторинг состояния почек, печени, сердечно-сосудистой системы, костной ткани и метаболических процессов. При этом необходимо учитывать неблагоприятные эффекты АРТ.

Пациенты с ВИЧ-ассоциированными когнитивными расстройствами

Основным критерием выбора препаратов для данной категории пациентов является хорошее проникновение препаратов через гематоэнцефалический барьер¹⁴. Приоритет отдается препаратам проникновение которых в СМЖ было продемонстрировано в исследованиях на ВИЧ-инфицированных пациентах в латентной стадии болезни и показана ингибирующая концентрация в СМЖ выше 90 % (концентрация, необходимая для подавления 90 % штаммов вирусов дикого типа) у более чем 90 % обследуемых пациентов, а так же препаратам, для которых доказана краткосрочная (3 — 6 месяцев) эффективность воздействия на когнитивную функцию или на снижение вирусной нагрузки в СМЖ, при условии что оценка проводится в отсутствие каких-либо других совместно принимаемых препаратов или в рамках контролируемых исследований, результаты которых рецензируются экспертами. Препараты, которые продемонстрировали хорошее проникновение в ЦНС (показатель проникновения препаратов в ЦНС от 3 и более: НИОТ (ABC, ZDV), ННИОТ (EFV, NVP), ИИ (RAL¹⁵), бустированные ИП (LPV / r, IDV / r, DRV / r), AP (MVC). Препараты, для которых доказана эффективность воздействия на когнитивную функцию или на снижение ВН в СМЖ: НИОТ (ABC, d4T, ZDV), бустированный ИП (LPV/r).

Таблица 6. Шкала оценки интенсивности проникновения АРП через гематоэнцефалический барьер

¹³ Профилактика, назначаемая ребенку.

Если по результатам последнего анализа (30 недель) уровень ВН неопределяемый и профилактика в период родов выполнена в полном объеме, ребенку назначается профилактика по основной схеме (монотерапия):

в первые 6 часов жизни ребенок получает ZDV сироп внутрь 4 мг / кг каждые 12 часов 4 недели. Разовая доза ZDV пересчитывается еженедельно с учетом веса ребенка. Недоношенным детям ZDV назначают в дозе 2 мг / кг каждые 12 часов 4 недели. При наличии показаний ребенку назначается перинатальная химиопрофилактика по усиленной схеме (тритерапия) в первые 6 часов жизни NVP (суспензия) в дозе 2 мг / кг каждые 24 часа в течение 3-х дней + ЗТС (сироп) 2 мг / кг каждые 12 часов в течение 7 дней + ZDV (сироп) 4 мг / кг каждые 12 часов в течение 4 недель. Показанием к назначению усиленной схемы (тритерапии) является наличие хотя бы одного из следующих условий: 1. Определяемая ВН перед родами. 2. Число лимфоцитов CD4⁺ перед родами менее 350 мкл⁻¹. 3. Отсутствие первого и / или второго этапа профилактики. 4. Острая ВИЧ-инфекция у беременной женщины. 5. Многоплодная беременность. 6. Наличие у матери эпизодов клинико-лабораторной неэффективности в ходе профилактики (оппортунистические заболевания, подъемы вирусной нагрузки, падение иммунного статуса). 7. Назначение профилактики матери по эпидпоказаниям. 8. Социальные показания, т. е. в том случае, если нет уверенности, что родители ребенка обеспечат приверженность в течение 4 недель приема ZDV. При наличии у новорожденного анемии из схемы перинатальной химиопрофилактики исключается ZDV. В этом случае назначаются два препарата: NVP (суспензия) в дозе 2 мг / кг каждые 24 часа в течение 3-х дней + ЗТС (сироп) 2 мг / кг каждые 12 часов в течение 7 дней.

¹⁴ LetendreSetalCROI172.

¹⁵ Препарат не включен в рекомендации EACS, 2013.

Фармакологическая группа / Баллы	4	3	2	1
НИОТ	ZDV	ABC FTC	ddI 3TC d4T	TDF
ННИОТ	NVP	EFV	ETR	-
ИП	IND / r	DRV / r FPV / r LPV / r IND	ATV ATV / r FPV	SQV / r TPV / r
АР, ИС	-	MVC	-	ENF
ИИ	-	RAL	-	-

Пациенты, инфицированные ВИЧ-2

Установлено, что препараты класса ННИОТ не действуют на вирус иммунодефицита человека второго типа (ВИЧ-2). Поэтому пациентам, инфицированным ВИЧ-2, рекомендуются следующие схемы АРТ: ATV / r, DRV / r, FPV / r или LPV / r в сочетании с ABC + 3TC, или TDF + 3TC, или TDF + FTC. В качестве альтернативы могут использоваться другие препараты классов ИП и НИОТ. Действие препаратов других групп изучено недостаточно.

АРТ у пациентов с циррозом печени

Лечение пациентов с циррозом печени необходимо проводить в сотрудничестве с гепатологами. Для этой группы пациентов не рекомендуется применять некоторые АРП с повышенным риском гепатотоксичности, такие как TPV или NVP. Тем не менее, на фоне АРТ у пациентов с циррозом печени увеличивается продолжительность жизни, поэтому при наличии показаний она настоятельно рекомендуется для таких пациентов. С целью оценки класса печеночной недостаточности и выбора подходящего режима АРТ рекомендуется использовать оценочную шкалу Чайлда — Пью.

АРТ у пациентов с заболеваниями почек

У пациентов с хронической болезнью почек не рекомендуется назначать потенциально нефротоксичные TDF и TDF-содержащие препараты, кроме того, нужно с осторожностью использовать ATV, DRV и LPV / r, при применении которых существует повышенная вероятность развития мочекаменной болезни. IDV не рекомендуется. В качестве нуклеозидной основы целесообразно применять ABC или ZDV + 3TC. Применение НИОТ с высокой митохондриальной токсичностью (ddI, d4T) не рекомендуется.

Для оценки функции почек рекомендуется определять уровни креатинина, мочевины в крови, клиренс креатинина, уровень белка в моче, уровни глюкозы, фосфата в крови и моче, проводить УЗИ почек. Клиренс креатинина рассчитывают по формуле Кокрофта—Голта:

$$\text{Клиренс креатинина (мл / мин)} = \frac{\text{Масса (кг)} \times (140 - \text{Возраст в годах}) \times K}{72 \times \text{Креатинин сыворотки крови (мг / дл)}}$$

где K — коэффициент: для женщин = 0,85; для мужчин = 1.

Препараты из групп ИП (кроме IDV) и ННИОТ практически полностью метаболизируются в печени, поэтому при наличии у пациента почечной недостаточности необходимо корректировать суточную дозу только препаратов группы НИОТ. Применение комбинаций фиксированных доз у пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуется.

Следующие АРП и их комбинации не рекомендуется включать в начальные схемы АРТ (табл. 7).

Таблица 7. АРП и комбинации препаратов, которые не рекомендуется применять в первой схеме терапии¹⁶

АРП (в алфавитном порядке) и комбинации	Причины, по которым эти препараты и комбинации препаратов не рекомендуется включать в схемы начальной терапии
DRV (не усиленный RTV)	• Применение без RTV не изучалось
ddI + TDF (BII)	• Высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии; • быстрый отбор штаммов с мутациями резистентности; • риск отсутствия иммунологического ответа (снижения числа лимфоцитов CD4 ⁺); • увеличение системного воздействия ddI и его токсичности
ddI + 3TC (BIII)	• Недостаточная вирусологическая эффективность; • ограниченные данные клинических исследований у пациентов без опыта терапии; • токсичность ddI
ENF (BIII)	• Не проводилось клинических исследований с участием пациентов, ранее не получавших АРП; • подкожные инъекции два раза в сутки
ETR (BIII)	• Недостаточно данных о применении у пациентов, ранее не получавших АРП
FPV (не усиленный RTV) (BIII)	• Менее мощный по сравнению с FPV, усиленным RTV; • вирусологическая неудача режимов, содержащих не усиленный RTV FPV, может привести к возникновению мутаций, вызывающих резистентность к DRV
IDV (не усиленный RTV) (BIII)	• Неудобный режим приема (три раза в сутки с требованиями к приему пищи); • требования к потреблению жидкости; • токсичность IDV
IDV (усиленный RTV) (BIII)	• Токсичность IDV; • требования к потреблению жидкости
NFV ¹⁷ (BI)	• Недостаточная вирусологическая эффективность; • диарея
RTV как единственный ИП (BIII)	• Большое количество принимаемых таблеток в сутки; • непереносимость со стороны ЖКТ; • метаболическая токсичность
SQV (не усиленный RTV) (BI)	• Недостаточная биодоступность; • недостаточная вирусологическая эффективность
d4T+3TC (BI)	• Выраженные побочные эффекты, в том числе липоатрофия, периферическая нейропатия и гиперлактатемия, включая угрожающий жизни лактацидоз; • жировая дистрофия печени и панкреатит

¹⁶ Руководство по применению АРП у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1. — DHHS, 2013.

¹⁷ В настоящее время не применяется.

Начало АРТ у лиц с поздней презентацией ВИЧ-инфекции

В ряде случаев АРТ приходится начинать у больных с низкими показателями лимфоцитов CD4⁺, высокой ВН, клиническими проявлениями оппортунистических заболеваний, выраженными нарушениями функции печени, почек, гематологическими изменениями. При старте АРТ в условиях стационара у лиц с поздней презентацией ВИЧ-инфекции на ограниченный период времени возможно назначение схем АРТ, включающих препараты альтернативных и резервных режимов. При этом на определенный срок (в среднем 3 месяца) в схемах АРТ может быть использован d4Т (при анемии), MVC (рекомендован в альтернативной схеме первой линии терапии, MVC является независимым фактором увеличения количества лимфоцитов CD4⁺) и ENF (при исходно высокой ВН, развернутой клинической картине оппортунистических инфекций с целью подавления репликации ВИЧ, а также при нарушениях глотания; активном туберкулёзе). В дальнейшем, при нормализации состояния, пациент переводится на рекомендованные режимы АРТ первой линии, обеспечивающие долгосрочную эффективность лечения и максимальную переносимость.

Таблица 8. Преимущества и недостатки различных режимов первой линии терапии

Схема АРТ	Преимущества	Недостатки
Два НИОТ + ННИОТ	Высокая вирусологическая и иммунологическая эффективность; возможность избежать развития неблагоприятных явлений, связанных с приемом ИП; меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с ИП; ниже стоимость по сравнению с ИП; возможность использования препаратов других классов при неудаче терапии	Высокий риск развития резистентности вследствие возникновения одной или нескольких мутаций; развитие резистентности к одному препарату, как правило, приводит к развитию перекрестной резистентности к другим препаратам класса ННИОТ; токсичность, связанная с препаратами класса ННИОТ; возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий с препаратами, которые метаболизируются системой цитохрома СYP450
Два НИОТ + ИП	Высокая вирусологическая и иммунологическая эффективность; осуществляется одновременное воздействие на два ключевых этапа жизненного цикла ВИЧ (обратную транскриптазу и протеазу); высокий генетический барьер к развитию резистентности — необходимо возникновение нескольких мутаций; возможность избежать нежелательных явлений, связанных с применением препаратов класса ННИОТ	Развитие побочных явлений со стороны ЖКТ и метаболических осложнений, таких как нарушения липидного профиля, липодистрофия, снижение чувствительности к инсулину, при длительном применении ИП; большинство ИП рекомендуется применять с усиливающей дозой RTV; взаимодействие с другими препаратами: являются ингибиторами или субстратами изофермента СYP3A4 (лекарственные взаимодействия более выражены при назначении усиленных RTV ИП); стоимость схем, как правило, выше по сравнению со схемами, включающими ННИОТ
Два НИОТ + ИИ	Эффективность схемы сравнима с другими схемами; хорошая биодоступность, безопасность и переносимость ИИ; нет значимых взаимодействий с другими группами АРТ; нет зависимости от приема пищи	Ниже генетический барьер резистентности по сравнению с ИП; высокая стоимость

АРП и их сочетания, не рекомендуемые для использования в любых схемах АРТ

1. Любая моно- и битерапия — из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности (AI).

2. Тритерапия препаратами из группы НИОТ (AI) — из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности, за исключением ФКД ZDV + ЗТС + АВС, применяемой в качестве альтернативной схемы у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом при исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий / мл. Перед назначением абакавира необходимо провести тестирование на наличие аллеля HLA-B*5701.

3. Любое сочетание аналогов одного нуклеозида (AII), которые конкурируют при фосфорилировании и в результате снижают эффективность друг друга, например: ZDV и d4T (оба препарата являются аналогами тимидина) или ЗТС и FTC (препараты являются аналогами цитидина).

4. d4T + ddI (AII) — повышение токсичности и риск развития угрожающих жизни осложнений, в особенности во время беременности.

5. ddI + TDF (AII) — усиление токсичности ddI и тяжелые побочные эффекты ddI, возможно отсутствие иммунологического ответа на терапию и (или) снижение количества лимфоцитов CD4⁺, высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии, быстрое формирование резистентных штаммов вируса при неудаче терапии.

6. Комбинации двух ННИОТ (AI): EFV и NVP или ETV — повышение токсичности, EFV и NVP способны ускорять метаболизм ETR, тем самым снижая его системное воздействие.

7. NVP — женщинам при количестве лимфоцитов CD4⁺ > 250 мкл⁻¹, мужчинам при количестве лимфоцитов CD4⁺ > 400 мкл⁻¹ (повышенная вероятность развития гепатотоксичности как проявления реакции гиперчувствительности).

8. ETR + не усиленные RTV ИП — ETR снижает концентрации ИП.

9. ETR + ATV / r или FPV / r — ETR снижает концентрации ИП.

10. RPV — пациентам с ВН больше 100 000 копий / мл.

11. IDV + ATV (AII) — повышение токсичности.

12. TDF + ATV у пациентов с почечной недостаточностью.

13. TDF + ATV, не усиленный RTV, — снижение концентрации TDF.

Побочные эффекты АРТ и мониторинг токсичности. Классификация побочных эффектов

Побочные эффекты подразделяют в зависимости от:

- времени возникновения — ранние (в первые недели лечения) или отдаленные (спустя несколько месяцев и даже лет);
- частоты встречаемости — частые (более чем у 10 % больных), распространенные (у 2 — 10 %) или редкие (менее чем у 2 %);
- тяжести течения — угрожающие жизни, тяжелые, среднетяжелые или легкие;
- спонтанной обратимости — разрешающиеся самостоятельно на фоне продолжающегося приема АРП или исчезающие только после отмены вызвавшего их препарата;
- требующейся отмены препарата (необратимые независимо от тяжести реакции и тяжелые обратимые реакции) или не требующейся отмены препарата (легкие и обратимые среднетяжелые реакции).

Наиболее частые и / или тяжелые эффекты АРП разных групп представлены в табл. 9.

Таблица 9. Частые и / или тяжелые эффекты АРП разных групп

Угнетение кроветворения в костном мозге	ZDV: анемия, нейтропения
Повышение кровоточивости	Все ИП: ↑ частота спонтанных кровотечений, гематурия при гемофилии
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)	НИОТ: ABC и ddI — в некоторых (но не во всех) когортных исследованиях отмечалось увеличение частоты инфаркта миокарда (ИМ) на фоне приема этих препаратов. Риск развития ИМ был наибольшим у пациентов, у которых также были общепризнанные факторы риска ССЗ. Для ABC данный риск не был подтвержден в метаанализах рандомизированных клинических исследований, имеющих более высокую силу доказательности. ИП: в некоторых когортных исследованиях отмечалось повышение риска ИМ и инсульта на фоне приема препаратов этой группы. Риск был наибольшим у пациентов с наличием общепризнанных факторов риска ССЗ. В отношении ATV и DRV данных пока недостаточно. SQV / r, ATV / r, и LPV / r: удлинение интервала PQ. К факторам риска относятся нарушения строения сердца, болезни проводящей системы сердца, кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца, одновременный прием с другими препаратами, удлиняющими интервал PQ. SQV / r: удлинение интервала QT в исследовании с участием здоровых добровольцев. К факторам риска относятся сопутствующие заболевания сердца, удлиненный интервал QT или нарушения ритма до начала лечения SQV / r, а также одновременный прием с другими препаратами, удлиняющими интервал QT. Рекомендуется снять ЭКГ перед началом приема SQV и впоследствии следить за изменениями ЭКГ на фоне терапии
Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС)	ННИОТ: EFV — сонливость, бессонница, патологические сны, головокружение, нарушение концентрации внимания, депрессия, психоз, суицидальные мысли. Большинство симптомов притупляются или исчезают через 2 — 4 недели после начала терапии. Прием препарата на ночь может способствовать уменьшению выраженности побочных эффектов. К факторам риска относятся психические заболевания в анамнезе, одновременный прием препаратов, оказывающих действие на психику и нервную систему, а также ↑ концентрации EFV в плазме вследствие генетических факторов или повышения всасывания (например, при приеме во время еды). НИОТ: d4T — может вызывать быстро прогрессирующий восходящий парез, напоминающий синдром Гийена—Барре (редко)
Сахарный диабет (СД) / резистентность к инсулину	НИОТ: ZDV, d4T и ddI. ИП: сообщалось о развитии СД на фоне приема ИП (IDV, LPV / r), но данные по риску развития СД получены не для всех ИП
Дислипидемия	НИОТ: d4T > ZDV > ABC: ↑ ЛПНП и ТГ. ННИОТ: EFV — ↑ ТГ, ↑ ЛПНП, ↑ ЛПВП. Все ИП, усиленные RTV: ↑ ЛПНП, ↑ ТГ, ↑ ЛПВП. ↑ ТГ: LPV / r = FPV / r и LPV / r > DRV / r и ATV / r
Нарушения работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	НИОТ: тошнота и рвота — ddI и ZDV > другие НИОТ. Панкреатит — ddI. ИП: непереносимость со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота). Диарея: часто на фоне приема NFV. LPV / r > DRV / r и ATV / r
Гепатотоксичность	НИОТ: гепатотоксическое действие оказывают большинство НИОТ. ddI — на фоне длительного приема препарата регистрировались случаи развития нецирротической портальной гипертензии, в некоторых случаях с варикозным расширением вен пищевода. Жировая дистрофия печени: наиболее часто развивается на фоне приема ZDV, d4T и ddI. Обострение гепатита: у пациентов с сопутствующим гепатитом В после отмены TDF, 3TC (FTC) или после формирования резистентности ВГВ к этим препаратам возможно развитие тяжелого обострения гепатита. ННИОТ: NVP > другие ННИОТ. NVP: тяжелый лекарственный гепатит, вызванный NVP, часто сопровождается кожной сыпью или симптомами гиперчувствительности. Среди пациентов, ранее не получавших АРП, риск гепатотоксичности выше у женщин, у которых на момент начала приема NVP количество лимфоцитов CD4 ⁺ > 250 мкл ⁻¹ , и у мужчин, у которых на момент

	<p>начала приема NVP количество лимфоцитов $CD4^+ > 400$ мкл⁻¹. У женщин риск выше. Прием NVP в половинной дозе в течение 2 недель с последующим переходом на прием полной дозы уменьшает риск развития сыпи и, возможно, гепатотоксичности, если она связана с гиперчувствительностью. NVP противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (В или С класса по классификации Чайлда — Пью).</p> <p>ИП: все ИП — лекарственные гепатиты и случаи декомпенсации болезни печени (в редких случаях со смертельным исходом) наблюдаются на фоне приема всех препаратов данной группы с разной степенью интенсивности. На фоне приема TPV / г случаи гепатотоксичности отмечаются чаще, чем на фоне приема других ИП. IDV, ATV: желтуха вследствие непрямого билирубинемии. TPV / г противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (В или С класса по классификации Чайлда — Пью)</p>
<p>РГЗТ (за исключением случаев только кожной сыпи и случаев развития ССД)</p>	<p>НИОТ: ABC — перед началом приема ABC необходимо провести скрининговое типирование на HLA-B*5701. ABC противопоказан пациентам с положительным результатом типирования на HLA-B*5701. Клинические симптомы РГЗТ включают (в порядке уменьшения частоты встречаемости): лихорадку, кожную сыпь, общее недомогание, тошноту, головную боль, боли в мышцах, озноб, диарею, рвоту, боли в животе, одышку, боли в суставах, нарушения дыхания. На фоне продолжения приема ABC выраженность клинических симптомов нарастает. Медианный срок начала симптомов составляет 11 дней от начала приема препарата; ~90 % случаев РГЗТ развивается в первые 6 недель от начала приема препарата. После возобновления приема препарата симптомы появляются в первые часы после приема первой дозы.</p> <p>НИИОТ: NVP — синдром гиперчувствительности, включающий лекарственный гепатит и сыпь, который может также сопровождаться такими клиническими проявлениями, как лихорадка, общее недомогание, быстрая утомляемость (упадок сил), боли в мышцах, боли в суставах, образование пузырей, высыпания на слизистой полости рта, конъюнктивит, отек лица, эозинофилия, гранулоцитопения, лимфаденопатия и нарушение функции почек. Среди пациентов, ранее не получавших АП, риск гепатотоксичности выше у женщин, у которых на момент начала приема NVP количество лимфоцитов $CD4^+ > 250$ мкл⁻¹, и у мужчин, у которых на момент начала приема NVP количество лимфоцитов $CD4^+ > 400$ мкл⁻¹. У женщин риск выше. Прием NVP в половинной дозе в течение 2 недель с последующим переходом на прием полной дозы уменьшает риск</p>
<p>Лактацидоз</p>	<p>НИОТ, в особенности d4T, ZDV и ddI. Клинические симптомы развиваются постепенно. Сначала появляются продромальные симптомы со стороны ЖКТ, потеря веса, общая слабость и быстрая утомляемость. Лактацидоз может быстро прогрессировать с появлением тахикардии, тахипноэ (одышки), желтухи, мышечной слабости, изменений психического состояния, респираторного дистресса, панкреатита и полиорганной недостаточности. Смертность в некоторых сериях клинических случаев достигала 50 %, особенно у пациентов с уровнем лактата в сыворотке > 10 ммоль / л. Повышенный риск: женский пол, ожирение. Изменения лабораторных показателей: ↑ уровня лактата (часто > 5 ммоль / л), ↑ анионного разрыва, ↑ АСТ, АЛТ, билирубина. ↑ активности амилазы и липазы у пациентов с панкреатитом; ↓ рН артериальной крови, уровней бикарбоната и альбумина в сыворотке</p>
<p>Липодистрофия</p>	<p>НИОТ: липоатрофия — аналоги тимидина (d4T > ZDV). Возможно, чаще развивается при одновременном приеме с EFV, чем при одновременном приеме с усиленным RTV ИП. Липогипертрофия — увеличение жировых отложений на туловище отмечается при применении EFV-, ИП- и RAL-содержащих схем АРТ, однако причинная связь не установлена</p>
<p>Миопатия / повышение активности КФК</p>	<p>НИОТ: ZDV — миопатия. ИИ: RAL — ↑ активности КФК, мышечная слабость и рабдомиолиз</p>

Нефротоксичность / уролитиаз	НИОТ: TDF — ↑ уровня креатинина в сыворотке, протеинурия, гипофосфатемия, потеря фосфата с мочой, глюкозурия, гипокалиемия, метаболический ацидоз без увеличения анионного разрыва. Возможно, одновременный прием с ATV увеличивает риск развития хронической болезни почек. ИП: IDV — ↑ уровня креатинина в сыворотке, пиурия; гидронефроз или атрофия почек. IDV, ATV — образование камней и кристаллов; адекватная водная нагрузка уменьшает риск
Остеопения / остеопороз	НИОТ: TDF — на фоне приема TDF отмечается более существенное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) по сравнению с приемом ZDV, d4T и ABC. Снижение МПК наблюдалось у пациентов, участвовавших в исследованиях, в которых изучалось применение разных схем, содержащих НИОТ в комбинации либо с ННИОТ, либо с ИП
Периферическая нейропатия	НИОТ: периферическая нейропатия (боли и/или парестезии, нижние конечности > верхние конечности) — d4T > ddI и ddC (возможны необратимые изменения). d4T — может вызывать быстро прогрессирующий восходящий парез, напоминающий синдром Гийена — Барре (редко)
Сыпь	Все ННИОТ, ИП: ATV, DRV, FPV. AP CCR5: MVC
Синдром Стивенса—Джонсона (ССД) / токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	НИОТ: ddI, ZDV — зарегистрированы случаи ССД / ТЭН. ННИОТ: NVP > DLV, EFV, ETR. Факторы риска при приеме NVP: принадлежность к женскому полу, принадлежность к негроидной, монголоидной (азиатской), латиноамериканской расе. FPV, DRV, IDV, LPV / r, ATV: зарегистрированы случаи ССД / ТЭН

Мониторинг токсичности и изменение схемы АРТ при развитии непереносимости препаратов

Для оценки безопасности проводимой терапии с целью её своевременной коррекции в ходе лечения проводятся плановые обследования.

При возникновении побочного эффекта следует оценить степень его тяжести и возможность самостоятельного разрешения. При необходимости замены препарата целесообразно заменить не все препараты, а только то лекарственное средство, прием которого вызвал побочный эффект, с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений. Препарат, вызвавший побочный эффект, желательно заменять препаратом того же класса, при невозможности такой замены использовать препарат другого класса. При этом нельзя забывать и о препаратах, которые больной в настоящее время не получает, но которые, возможно, будут ему вскоре назначены.

При наличии у больного длительной вирусологической и иммунологической эффективности и при появлении отдаленных побочных (в том числе метаболических) эффектов врач анализирует роль применяемых антиретровирусных препаратов в формировании этих эффектов, возможные другие причины их развития, назначает необходимое обследование, консультации смежных специалистов и препараты для коррекции. Решение о смене схемы терапии принимается с учетом наличия резерва схем и если риски продолжения прежней схемы превышают её потенциальную пользу.

Оценка эффективности и смена АРТ

Об успехе АРТ судят по вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям. Поскольку первичной целью АРТ служит предотвращение репликации ВИЧ, вирусологический ответ — наиболее прямой и чувствительный показатель успеха лечения или его неудачи (АИ).

Неудача АРТ

Для определения ВН используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). При хорошем эффекте АРТ уже к 4 — 8-й неделе после начала лечения ожидается снижение уровня РНК ВИЧ приблизительно в 10 раз (то есть на 1 десятичный логарифм), к 12 — 16-й неделе лечения — ниже 400 копий / мл, а через 24 недели — менее 50 копий / мл (ниже уровня определения) (AI). К этому же сроку (12 — 24 недели) можно ожидать и повышения количества лимфоцитов CD4⁺. В дальнейшем уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подъемы, не превышающие 1 000 копий / мл; ожидается повышение количества лимфоцитов CD4⁺ в среднем на 5 — 10 мкл⁻¹ за 4 недели (BI). По мере повышения уровня лимфоцитов CD4⁺ происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).

АРТ считается недостаточно эффективной (или потерявшей эффективность) и нуждающейся в замене в следующих случаях:

- отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ в сыворотке ниже 400 копий / мл ($2,6 \log_{10}$) через 12 — 16 недель или 50 копий / мл ($1,7 \log_{10}$) через 24 недели после начала лечения;
- повышение ВН до уровня $> 1\,000$ копий / мл ($3,0 \log_{10}$) в двух повторных исследованиях, если до этого был достигнут неопределяемый уровень;
- отсутствие повышения числа лимфоцитов CD4⁺ более чем на 50 мкл⁻¹ в течение года лечения;
- снижение количества лимфоцитов CD4⁺ ниже исходного уровня;
- снижение числа лимфоцитов CD4⁺ более чем на 50 % от пикового уровня, достигнутого в ходе лечения;
- появление новых или рецидивирование ранее отмечавшихся вторичных заболеваний (не ранее чем через 12 недель после начала лечения) (C2).

ВН считается наиболее, а клиническая динамика — наименее достоверным показателем эффективности АРТ!

Если эти критерии не соответствуют друг другу, необходимо ориентироваться на результаты исследования ВН.

Факторы, способствующие неудаче АРТ:

- высокий уровень ВН, низкий уровень лимфоцитов CD4⁺;
- наличие тяжелых вторичных заболеваний при начале лечения;
- изначальная резистентность вируса к применяемым препаратам;
- неадекватная предшествующая терапия;
- нарушение пациентом режима приема лекарств (из-за недостаточной приверженности лечению или развития побочных реакций на прием препаратов);
- неправильное назначение терапии (неправильный режим приема препаратов, несоблюдение пищевого режима и т. д.);
- сопутствующий прием лекарств, снижающих эффективность какого-либо из компонентов АРТ.

Принципы изменения режима АРТ при неэффективности схемы первого ряда

Наиболее важными принципами выбора препаратов для новой схемы АРТ при вирусологической неэффективности текущей схемы АРТ являются следующие:

- проводить смену АРТ по результатам теста на резистентность (АР);
- при наличии возможностей осуществлять замену препаратов внутри фармакологических групп (АР);
- включать в схему по крайней мере два, а лучше три АРП (принадлежащих к ≥ 2 фармакологическим группам), которые обладают активностью против данной популяции вируса по результатам проведенных тестов на резистентность;
- при оценке резистентных свойств вируса следует учитывать результаты всех тестов на резистентность и сведения обо всех принимавшихся ранее АРП;
- устранить факторы, препятствовавшие адекватному ответу на прежнюю или текущую схему терапии. Главный фактор — соблюдение режима терапии; к прочим относятся противовирусная активность входящих в схему препаратов, возможные лекарственные взаимодействия, изменения фармакокинетики и фармакодинамики;
- менять схему терапии по причине вирусологической неэффективности следует как можно быстрее во избежание накопления дополнительных мутаций резистентности, сужающих спектр активных АРП для применения в будущем. Исключения составляют ЗТС и FTC;
- не прерывать прием АРП за исключением случаев тяжелых побочных эффектов;
- если АРТ прервана, тест на резистентность назначается не позднее 2 недель перерыва;
- не ограничиваться добавлением еще одного АРП к неэффективной схеме АРТ.

Схемы лечения пациентов с множественной резистентностью к АРП

Множественная резистентность к АРП — это наличие резистентности к препаратам различных фармакологических групп. Лечение пациентов с таким видом резистентности представляет наиболее сложную задачу, требует повышенного внимания врача; рекомендуются индивидуальный режим наблюдения, более частый клинический и лабораторный мониторинг (ВП). Назначение препаратов осуществляется в соответствии с исследованием профиля резистентности вируса методом секвенирования генома.

Для лечения больных с множественной резистентностью к АРП возможно назначение в одной схеме ИП и ННИОТ, двух ИП с соответствующей коррекцией доз. С учетом наименьшего риска мутаций в схемах лечения таких больных рекомендуется DRV / r в дозировке 600 / 100 мг 2 раза в сутки (ВП). В схемах лечения используются ИИ, ИС, АР. В целях быстрого подавления ВН рекомендуется введение в схему препарата ENF в качестве третьего или четвертого компонента. По достижении вирусологической и иммунологической эффективности проводится переключение с препарата ENF на RAL. Симплификация схем лечения больным, у которых была зафиксирована резистентность к антивирусным препаратам, не допускается. Коррекция доз ИП с ННИОТ, двух ИП, АР (MVC) представлена в табл. 10 —11.

Таблица 10. Коррекция доз при назначении комбинации АРП

Комбинация препаратов	Дозы препаратов
LPV / r + EFV	LPV / r 500 / 125 мг (2 таб. 200 / 50 мг + 1 таб. 100 / 25 мг) 2 раза в сутки + EFV в стандартной дозе
LPV / r + NVP	LPV / r 500 / 125 мг (2 таб. 200 / 50 мг + 1 таб. 100 / 25 мг) 2 раза в сутки + NVP в стандартной дозе
ATV / r + EFV	ATV / r, 400 / 100 мг 1 раз в сутки во время еды + EFV в стандартной дозе
LPV / r + ATV	LPV / r, 400 / 100 мг 2 раза в сутки + ATV, 300 мг 1 раз в сутки
LPV / r + SQV	LPV / r, 400 / 100 мг 2 раза в сутки + SQV, 1000 мг 2 раза в сутки
DRV / r + ATV	DRV / r, 600 / 100 мг 2 раза в сутки + ATV, 300 мг 1 раз в сутки
LPV / r + RAL	LPV / r 400 / 100 мг 2 раза в сутки + RAL 400 мг 2 раза в сутки

Таблица 11. Коррекция дозы MVC при назначении одновременно с другими препаратами

Препараты, принимаемые одновременно с MVC	Доза и схема приема
Бустированные ИП (за исключением FPV / r и TPV / r) Рифабутин + бустированные ИП Кетоконазол, итраконазол, кларитромицин	150 мг 2 раза в сутки
EFV, ETR Рифампицин	600 мг 2 раза в сутки

2.3. ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Патогенетическая терапия и схемы лечения вторичных заболеваний, наиболее часто регистрируемых у ВИЧ-инфицированных больных

При лечении больных ВИЧ-инфекцией немаловажную роль играет терапия вторичных и сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев лечение таких болезней имеет приоритет перед началом АРТ, поскольку тяжесть состояния больного определяется наличием той или иной нозологии.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция)

Лечение манифестной ЦМВ-инфекции

Ганцикловир, 5 мг / кг 2 раза в сутки в / в медленно в течение часа, 21 день.

Валганцикловир, 900 мг 2 раза в сутки внутрь, 21 день (менее предпочтительно).

Лечение и вторичная профилактика активной ЦМВ-инфекции

Валганцикловир, 900 мг 1 раз в сутки внутрь в течение месяца.

Ганцикловир, 5 мг / кг 1 раз в сутки в / в медленно в течение часа, 1 месяц (менее предпочтительно).

Инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster

Ацикловир, 800 мг 5 раз в сутки внутрь или по 750 — 1000 мг 3 раза в сутки в / в капельно не менее 10 дней.

Валацикловир, 1000 мг 3 раза в сутки внутрь не менее 10 дней.

Фамцикловир, 500 мг 3 раза в сутки внутрь не менее 10 дней.

Пневмоцистная пневмония

Схема выбора

Триметоприм / сульфаметоксазол (ТМП / СМК), 5 / 25 мг / кг внутрь или в / в капельно каждые 6 часов в течение 28 суток.

Альтернативные схемы

Клиндамицин, 600 — 900 мг в / в капельно каждые 6 — 8 часов.

Первичная и вторичная профилактика (при уровне лимфоцитов $CD4^+ < 200$ мкл⁻¹)

ТМП / СМК, 80 / 400 мг 2 раза в сутки через день до повышения количества лимфоцитов $CD4^+$ до 200 мкл⁻¹ и более.

При непереносимости ТМП / СМК используют дапсон, 100 мг внутрь ежедневно.

При $pO_2 < 70$ мм. рт. ст. или альвеолярно-артериальном градиенте по кислороду > 35 мм. рт. ст. назначается преднизолон 1 мг / кг с последующим уменьшением дозы, а также оксигенотерапия.

Токсоплазмоз

Лечение токсоплазмоза (чаще диагностируют церебральную форму) начинают при малейшем подозрении на заболевание, не дожидаясь результатов обследования.

Схема выбора

Пириметамин / сульфадоксин (таблетки 25 / 500 мг), 200 мг (8 таблеток) из расчета по пириметамину в первый день, далее 50 мг (при массе тела < 60 кг) или 75 мг (при массе тела > 60 кг) в сутки в сочетании с фолином кальция (по 25 мг) в / м не менее 6 недель (до элиминации не менее 75 % очагов на МРТ головного мозга).

Альтернативные схемы

ТМП / СМК, 5 / 25 мг / кг внутрь или в / в капельно 2 раза в сутки не менее 6 недель (до элиминации не менее 75 % очагов на МРТ головного мозга).

Вторичная профилактика токсоплазмоза — половинные дозы лечебного курса в течение 6 месяцев после достижения уровня лимфоцитов CD4⁺ > 200 мкл⁻¹.

Саркома Капоши

АРТ — основной метод, позволяющий предотвратить прогрессирование заболевания и добиться клинического улучшения.

При тяжелой форме саркомы Капоши, протекающей с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, назначают проспидин (проспидия хлорид)¹⁸ в дозе 100 мг в / м в течение 30 суток, доксорубин гидрохлорид или доксорубин липосомальный с индивидуальным подбором дозы.

Кандидозный стоматит

Схема выбора

Флуконазол, 100 мг внутрь 1 раз в сутки до достижения клинического эффекта.

Альтернативные схемы

Нистатин, 500 000 ЕД внутрь 5 раз в сутки.

Кетоконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

Кандидозный эзофагит

Схема выбора

Флуконазол, 400 мг в первые сутки, далее 200 мг в сутки внутрь в течение 2 — 3 недель.

Альтернативные схемы.

Итраконазол, 100 — 200 мг 2 раза в сутки в течение 2 — 3 недель.

Амфотерицин В, 0,3 — 0,7 мг / кг в сутки в / в капельно в течение 5 — 7 суток.

Вориконазол, с учетом рекомендуемой насыщающей дозы.

Криптококковая инфекция с поражением ЦНС

Схема выбора

Амфотерицин В, 0,7 мг / кг в сутки в / в капельно, в сочетании с флуцитозином, 100 мг / кг в сутки внутрь, в течение 4 — 6 недель (индукционная схема). Затем назначают флуконазол в дозе 400 мг / сутки в течение 2 месяцев или до санации спинномозговой жидкости (СМЖ).

¹⁸ По данным Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 01.05.2014 г.) действующее регистрационное удостоверение на данный препарат отсутствует.

Заключительный этап — поддерживающая терапия флуконазолом (200 мг / сутки) до повышения количества лимфоцитов CD4⁺ до 200 мкл⁻¹ и более.

Альтернативные схемы

Амфотерицин В, 0,7 — 1,0 мг / кг в сутки в / в капельно в течение 2 недель в сочетании с флуконазолом по 400 мг / сутки внутрь в течение 8 — 10 недель.

Амфотерицин В липосомальный, 4 мг / кг в сутки в / в капельно в течение 2 недель. Затем флуконазол, 400 мг / сутки в течение 8 — 10 недель.

Итраконазол, 200 мг 2 раза в день в течение до 8 недель.

Флуконазол, 400 — 800 мг / сутки внутрь, в комбинации с флуцитозином, 100 мг / кг / сутки внутрь в течение в течение 6 — 10 недель.

Вориконазол, с учётом рекомендуемой насыщающей дозы.

Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркомании

Показано применение пролонгированной инъекционной формы специфического антагониста опиоидных рецепторов налтрексона 380 мг в / м 1 раз в 4 недели или 1 раз в месяц в составе программ медико-социальной реабилитации, а для больных алкоголизмом — дополнительно дисульфирама или цианамида по назначению врача-нарколога.

Назначение иммуноглобулинов нормальных человеческих больным ВИЧ-инфекцией можно рассматривать как патогенетическую терапию.

Показания к применению иммуноглобулинов:

- Иммунодефицит (с заместительной целью).
- Идиопатические тромбоцитопении с аутоиммунным механизмом развития.
- Тяжелые бактериальные и вирусные вторичные и сопутствующие заболевания.
- Аутоиммунные периферические нейропатии.

Дозы препаратов и курс лечения зависят от степени иммунодефицита, тяжести состояния больного, а также препарата группы иммуноглобулинов.

Иммуноглобулин человека нормальный вводят в / в в виде инфузии. Повторное введение осуществляют не ранее чем через 24 ч.

2.4. ГЕПАТИТЫ В И С ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Терапия хронического гепатита В у больных сочетанной инфекцией ВИЧ / ВГВ

Основные принципы лечения ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией основываются на данных терапии ХГВ у пациентов без ВИЧ-инфекции. Основная цель лечения — в значительной степени и надолго подавить репродукцию ВГВ, чтобы уменьшить воспаление и остановить или замедлить прогрессирование фиброза, предупредив тем самым поздние осложнения хронической болезни печени (цирроз печени, печеночную недостаточность, печеночноклеточный рак) и гибель больного. Тактика лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ / ХГВ зависит от уровня лимфоцитов CD4⁺, уровня ДНК ВГВ, степени фиброза печени, необходимости начала АРТ, предшествующего лечения ХГВ и наличия противопоказаний.

В зависимости от наличия показаний к лечению ВИЧ-инфекции и/или ХГВ коинфицированных ВИЧ / ВГВ пациентов можно разделить на следующие группы:

- 1) лечение гепатита ХГВ и ВИЧ-инфекции не показано;
- 2) показано лечение только ХГВ;
- 3) показано лечение только ВИЧ-инфекции или ВИЧ-инфекции и ХГВ.

В настоящее время в Российской Федерации применяются следующие препараты для лечения гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией:

- интерфероны:
 - — пегилированные интерфероны (Peg-IFN) α -2a и α -2b;
- нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы:
 - — ламивудин;
 - — энтекавир;
 - — телбивудин;
 - — тенофовир и тенофовир-содержащие препараты.

Лечение ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов показано, если:

- концентрация ДНК ВГВ ≥ 2000 МЕ / мл независимо от HBeAg-статуса пациента; ДНК HBV ≥ 200 — 300 МЕ / мл и имеют место клинические проявления цирроза печени;
- имеются гистологические признаки активного гепатита (индекс активности по METAVIR $\geq A2$ или фиброз $\geq F2$) и постоянно повышенная активность АЛТ в отсутствие других причин её повышения;
- нет показаний для назначения АРТ (количество лимфоцитов CD4⁺ > 500 мкл⁻¹, отсутствуют клинические симптомы вторичных заболеваний).

Пациенты, которым не показано лечение ХГВ и ВИЧ-инфекции

- Лечение ВИЧ-инфекции не проводится в отсутствие вторичных заболеваний, уровне лимфоцитов CD4⁺ > 500 мкл⁻¹.
- Лечение ХГВ не проводится при уровне ДНК ВГВ < 2000 МЕ / мл, активности АЛТ в пределах нормы (не более 30 МЕ / л у мужчин и не более 19 МЕ / л у женщин в соответствии с новыми рекомендациями), отсутствии тяжелого поражения печени (фиброз $< F2$) по данным биопсии или неинвазивных методов оценки степени фиброза.

В случае если лечение ХГВ и ВИЧ-инфекции не требуется, ограничиваются тщательным наблюдением, которое включает определение числа лимфоцитов CD4⁺ и клиническое обследование для исключения симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции каждые 3 — 6 месяцев. При неактивной хронической ВГВ-инфекции показано определение активности АЛТ каждые 6 месяцев (реактивация гепатита возможна даже после многолетней ремиссии), а также определение уровня α -фетопротеина или УЗИ печени для исключения печеночноклеточного рака. При наличии HBeAg, повышенной активности АЛТ и компенсированной функции печени показано наблюдение в течение 3 — 6 месяцев до начала лечения, поскольку возможна спонтанная сероконверсия по HBeAg.

Пациенты, которым показано лечение только ХГВ и нет показаний для лечения ВИЧ инфекции

Используются следующие препараты и тактика лечения.

- Интерфероны (стандартные и пегилированные).

При наличии HBeAg, повышении АЛТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы, низкой концентрации ДНК ВГВ и генотипе А ВГВ показано применение Peg-IFN α в течение 48 недель. Peg-IFN α -2a назначают в дозе 180 мкг, а Peg-IFN α -2b в дозе 1,5 мкг / кг 1 раз в неделю. Эффективность терапии Peg-IFN существенно ниже у пациентов с генотипом D ВГВ, однако при удлинении курса терапии эффект увеличивается и у этой группы пациентов. Противопоказания к назначению Peg-IFN у больных сочетанной инфекцией ВИЧ / ВГВ такие же, как и при моноинфекции ВГВ.

- Нуклеозидные / нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВГВ.

Поскольку назначение ЗТС, TDF и энтекавира возможно только при одновременном использовании АРТ, у больных ВИЧ-инфекцией, не нуждающихся в АРТ, для терапии ХГВ из этой группы препаратов можно использовать телбивудин (LDT). LDT, синтетический L-аналог тимидина, блокирует активность ДНК-полимеразы ВГВ.

Кроме назначения LDT у больных сочетанной инфекцией ВИЧ / ХГВ, нуждающихся в терапии только ХГВ, вариантом выбора может быть раннее назначение АРТ, включающей TDF, FTC или ЗТС, несмотря на количество лимфоцитов CD4⁺, превышающее 500 мкл⁻¹. Рекомендуется начинать АРТ всем больным ВИЧ-инфекцией при наличии показаний для лечения ХГВ.

Пациенты, которым показано лечение только ВИЧ-инфекции или ВИЧ-инфекции и ХГВ

Терапию ВИЧ-инфекции проводят в соответствии с имеющимися рекомендациями. В основную схему АРТ входит ЗТС, который ингибирует и репликацию ВГВ. В 2009 году для терапии ХГВ и ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации зарегистрирован TDF, подавляющий репликацию как ВГВ, так и ВИЧ. У больных сочетанной инфекцией ВИЧ / ВГВ устойчивость ВГВ к ЗТС развивается быстрее, чем при моноинфекции ВГВ, даже при назначении препарата в высоких дозах (300 мг / сутки). После 2 и 4 лет лечения она наблюдается почти у 50 и 90 % больных соответственно. Поэтому к схеме АРТ добавляют TDF. При отсутствии TDF в качестве четвертого препарата можно назначить энтекавир, 1 мг / сутки.

В случае если у больного ВИЧ-инфекцией, получающего TDF, развивается патология почек и TDF исключается из схемы АРТ, для контроля репликации ВГВ целесообразно к лечению добавить энтекавир. В связи с этим в основную схему АРТ входят два препарата из группы НИОТ и один препарат из группы ННИОТ или ИП. При использовании в схеме АРТ ННИОТ более чем в 5 — 8 % случаев развивается гепатотоксичность III — IV степени (повышение активности aminотрансфераз в 5 — 10 раз выше нормы). При возникновении нежелательных явлений необходимо немедленно отменить гепатотоксичные АРП и назначить другие, обладающие иным профилем токсичности. В ряде случаев (2 — 8,5 %) у больных, получающих схемы АРТ, содержащие ИП ВИЧ, регистрируют повышение активности АЛТ и АСТ.

ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

Принципы лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией соответствуют таковым у пациентов без ВИЧ.

ХГС у больных ВИЧ-инфекцией может приводить к увеличению частоты и скорости прогрессии цирроза печени, печеночноклеточному раку, высокому риску повышения активности aminотрансфераз на фоне АРТ.

Лечение гепатита С показано всем ВИЧ-инфицированным пациентам с ХГС (при наличии РНК ВГС в крови).

При количестве лимфоцитов $CD4^+ < 500 \text{ мкл}^{-1}$ сначала проводят АРТ, а после увеличения количества лимфоцитов $CD4^+$ подключают терапию ХГС (табл. 12).

Таблица 12. Тактика терапии ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией

АРТ	Количество $CD4^+$, мкл^{-1}	Течение ВИЧ-инфекции*	Тактика лечения
Ранее не проводилась	> 500	Стабильное	Курс терапии ХГС, предложить назначение АРТ
Ранее не проводилась	200 — 500	Стабильное	Терапия, как ВИЧ-инфекции, так и ХГС. Начать с АРТ, спустя 2 — 3 месяца лечения (после подавления репликации ВИЧ и увеличения числа лимфоцитов $CD4^+$) проводить терапию ХГС
Ранее не проводилась	< 200	Нестабильное	Начать АРТ, стабилизировать состояние по ВИЧ-инфекции, затем проводить терапию ХГС (после подавления репликации ВИЧ и увеличения числа лимфоцитов $CD4^+$)
Проводится	> 200	Стабильное	Начать курс терапии ХГС
Проводится		Нестабильное	Добиться стабилизации ВИЧ-инфекции, затем назначить терапию ХГС
АРТ, включающая гепатотоксичные препараты			Изменение схемы АРТ, затем проведение курса терапии ХГС

Так же, как и при моноинфекции ХГС, тактика лечения гепатита С у пациентов с коинфекцией определяется результатами качественного определения РНК ВГС через 4 недели (быстрый вирусологический ответ), количественного определения через 12 недель (ранний вирусологический ответ), а затем качественного определения через 24 и 48 недель.

Алгоритм отличается лишь продолжительностью терапии.

Если через 4 недели после начала лечения РНК ВГС не определяется (качественный тест), то у больных с генотипами 2 и 3 ВГС продолжительность лечения может составить 24 недели, а с генотипами 1 и 4 — 48 недель при исходно низком уровне РНК ВГС (менее 400 000 МЕ / мл) и отсутствии или минимальных признаках фиброза.

Если через 12 недель после начала лечения концентрация РНК ВГС снизилась более чем на $2 \log_{10}$, лечение продолжают, в противном случае терапию прекращают.

Через 24 недели после начала лечения при определяемом уровне ВГС лечение прекращают, у остальных пациентов лечение продолжают до 48 недель для больных с генотипами 2 и 3 ВГС и до 72 недель — для больных с генотипами 1 и 4.

Больным ВИЧ-инфекцией и острым гепатитом С независимо от генотипа ВГС показано назначение Peg-IFN + RBV в течение 24 — 48 недель, при этом лечение гепатита следует начинать как можно раньше.

Схемы терапии ХГС, содержащие ингибиторы протеазы NS3/4A ВГС (телапревир (TVR), боцепревир (BOC)), — Peg-IFN + RBV + TVR / BOC — были включены в рекомендации по лечению больных ВИЧ-инфекцией, имеющих сочетанную инфекцию ВГС (DHNS, 2013; IAS, 2012; EACS, 2012).

В Российской Федерации зарегистрирован симепревир (SMV) — ингибитор протеазы NS3/4A ВГС для лечения ХГС генотипа 1 в сочетании с Peg-IFN + RBV у взрослых пациентов с компенсированными заболеваниями печени (в том числе с циррозом печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение (на основе пегилированного или непегилированного интерферона, с RBV или без него) не было эффективным, включая коинфицированных больных.

SMV назначается в дозе 150 мг внутрь 1 раз в день во время еды в комбинации с Peg-IFN + RBV. Длительность тройной терапии составляет 12 недель, после чего продолжается терапия Peg-IFN + RBV. У пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, общая длительность лечения может составлять 24 недели.

Поскольку ингибиторы протеазы эффективно ингибируют репликацию ВГС только генотипа 1, то пациентам, у которых определены генотипы 2 и 3 вируса, применение этой группы препаратов не показано. Для таких пациентов в настоящее время комбинация Peg-IFN + RBV является стандартом.

У части больных сочетанной инфекцией с генотипом 1 ВГС стандартную схему лечения (Peg-IFN + RBV) также можно использовать как один из вариантов терапии ХГС. К таким пациентам можно отнести лиц с исходно низким уровнем РНК ВГС ($< 400\,000$ МЕ / мл), имеющих благоприятный генотип IL28B CC, высокое количество лимфоцитов $CD4^+$ (> 500 мкл⁻¹), в отсутствие у них выраженного фиброза печени ($\leq F2$ по шкале METAVIR) и инсулинорезистентности.

Если больной сочетанной инфекцией (ВИЧ / ВГС) с генотипом 1 ВГС ранее не получал лечения ХГС, то при отсутствии или минимальной выраженности фиброза печени (F0 — F1 по шкале METAVIR) назначение противовирусной терапии может быть отложено.

При этом необходимо ежегодно осуществлять контроль стадии фиброза, желательно с помощью двух одобренных методов (эластография печени + сывороточные маркеры фиброза либо гистологическое исследование биоптата печени). При быстром прогрессировании фиброза показано применение трехкомпонентной терапии, включающей ингибитор протеазы ВГС.

Пациентам, отвечающим приведенным выше условиям, возможно назначение стандартного режима терапии (Peg-IFN + RBV). При наличии более выраженного фиброза (F2 и более) или компенсированного цирроза печени (класс А по Чайлду — Пью) пациенту целесообразно назначить трехкомпонентную терапию ХГС.

Для пациентов, уже получавших терапию Peg-IFN + RBV, но у которых не было устойчивого вирусологического ответа (УВО), решение о лечении следует принимать на основании стадии фиброза и результатов ранее проводимой терапии (рис. 2).

При наличии у больного рецидива репликации ВГС после завершения курса терапии ХГС и стадии фиброза F2 и более следует провести повторный курс лечения ХГС тремя препаратами, включая ингибитор протеазы ВГС. Если фиброз отсутствует или выявлена легкая стадия фиброза (F0 — F1), решение о проводимом лечении должно приниматься индивидуально.

TVR назначают в дозе 750 мг каждые 7 — 9 часов в комбинации с Peg-IFN и RBV (1000 — 1200 мг / сутки).

В случае терапевтического эффекта через 4 недели тройной терапии (РНК ВГС < 1000 МЕ / мл) лечение тремя препаратами продолжают до 12 недель. Если через 12 недель терапии уровень РНК ВГС по-прежнему < 1000 МЕ / мл, лечение Peg-IFN и RBV продолжают до 24 недель.

Если через 24 недели терапии РНК ВГС не обнаруживают, лечение по указанной схеме следует продолжить еще в течение 24 недель (общая продолжительность терапии ХГС составляет 48 недель).

	Не получавшие АРТ пациенты	Рецидив в анамнезе	Отсутствие ответа на терапию в анамнезе
F0 — F1	Индивидуальное решение*	Индивидуальное решение* / трехкомпонентная терапия	Отложить лечение**
F2 — F3	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Отложить лечение**
F4	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия индивидуально в каждом конкретном случае

Рисунок 2. Алгоритм выбора схемы терапии ХГС у больных сочетанной инфекцией ВИЧ / ВГС (генотип 1 вируса ВГС) в соответствии со стадией фиброза и результатами ранее проводимого лечения (EACS, 2012).

* Лечение можно отложить. Рассмотрите вариант терапии Peg-IFN + RBV и ингибитором протеазы ВГС или только Peg-IFN + RBV в случае низкой ВН ВГС, генотипа 1L28B CC, отсутствия инсулинорезистентности и количества лимфоцитов $CD4^+ > 500 \text{ мкл}^{-1}$.

** Ежегодно осуществлять контроль стадии фиброза, желательно с помощью двух одобренных методов. При быстром прогрессировании применять трехкомпонентную терапию.

Межлекарственные взаимодействия

При назначении АРТ больным ВИЧ-инфекцией, которым планируется лечение ХГС, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия между АРП из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и RBV, также являющимся нуклеозидным ингибитором.

Выделяют так называемые «благоприятные» и «неблагоприятные» препараты из группы НИОТ для больных сочетанной патологией (ВИЧ / ХГС). Частота УВО в группе больных, получавших «благоприятные» препараты, существенно выше. В группе больных, получавших «неблагоприятные» НИОТ, частота УВО ниже, это связывают с существенно большей частотой прерывания лечения ХГС из-за токсических эффектов.

К «благоприятным» препаратам, как правило, относят ЗТС, АВС, FTC и TDF.

К «неблагоприятным» препаратам из группы НИОТ относят ZDV, d4T и ddI.

Не рекомендуется сочетать прием RBV и ZDV, поскольку существенно возрастает частота развития анемии и нейтропении, что в свою очередь приводит к снижению суточной дозировки и отмене RBV и, соответственно, к снижению частоты УВО. В период лечения вирусного гепатита С ZDV следует заменить другим НИОТ, применение которого реже приводит к развитию анемии по сравнению с ZDV.

Назначение RBV одновременно с ddI может привести к увеличению внутриклеточного содержания трифосфата последнего и, соответственно, обусловить повышение риска развития лактацидоза и панкреатита, а также увеличение частоты печеночной недостаточности у пациентов с циррозом. Поэтому больным циррозом печени назначение ddI противопоказано, а при менее тяжелом поражении печени препарат надо применять с осторожностью, если пациент одновременно получает Peg-IFN и RBV. При применении d4T возрастает вероятность развития стеатоза печени. Противопоказан одновременный прием d4T и ddI, особенно в сочетании с RBV.

В некоторых исследованиях при сочетанном использовании RBV и ABC отмечено существенное снижение эффективности терапии ХГС. В других исследованиях было показано, что ABC не оказывал влияния на концентрацию RBV, и наличие ABC в схеме АРТ на ухудшало вирусологический ответ на терапию ВГС. Взаимодействие RBV и ABC не имеет клинического значения при назначении RBV в стандартной терапевтической дозе.

Для больных ВИЧ-инфекцией и ХГС оптимальной комбинацией двух препаратов из группы НИОТ является сочетание TDF и 3ТС или FTC, либо ABC и 3ТС.

Схема АРТ, включающая два НИОТ и EFV, может использоваться при условии, что уровень аминотрансфераз не превышает норму более чем в 2,5 раза. В остальных случаях применяются схемы, состоящие из двух НИОТ (TDF или ABC+ 3ТС) и усиленного ингибитора протеазы ВИЧ (ATV, DRV, LPV, FPV или SQV, усиленные RTV) или RAL, или MVC, которые являются наиболее безопасными для лечения пациентов с двойной инфекцией (ВИЧ / ВГС). Совместное назначение ATV или ATV / г с RBV необходимо производить с осторожностью, так как возможно усиление гипербилирубинемии (при возникновении вызванного RBV гемолиза утилизация билирубина ингибируется ATV). Назначение ATV возможно не ранее двух месяцев после окончания лечения RBV (в связи с длительным периодом его полувыведения до двух месяцев).

Замена ZDV на TDF или ABC целесообразна лишь в случае одновременного назначения RBV или при появлении признаков анемии / или нейтропении. При применении в составе схемы АРТ ABC суточную дозу RBV следует рассчитывать исходя из массы тела независимо от генотипа ВГС (800 мг / сутки — при массе < 50 кг; 1000 мг / сутки — при массе 50 — 75 кг; 1200 мг / сутки — при массе > 75 кг).

Таблица 13. Рекомендации по совместному применению ингибиторов протеазы ВГС и антиретровирусных препаратов (EACS, 2013)

Схема АРТ	Рекомендации по применению ингибиторов протеазы ВГС
Вне АРТ	Можно применять
RAL + 2 НИОТ	Можно применять
ETR + 2 НИОТ	Можно применять
RPV + 2 НИОТ	Можно применять
ATV / г + 2 НИОТ	Можно применять
EFV + 2 НИОТ	Можно применять. TVR в повышенной дозе — 1125 мг каждые 7 — 9 часов
MVC + 2 НИОТ	Можно применять TVR в стандартной дозе, ВОС не рекомендуется

Применение ингибитора интегразы ВИЧ в составе схемы АРТ при терапии ХГС может быть оптимальным выбором, поскольку лекарственные взаимодействия между RAL и ингибиторами протеазы минимальны. EFV можно использовать совместно с TVR, однако необходимо увеличить дозу TVR до 1125 мг 3 раза в сутки. Возможен одновременный прием

других ненуклеозидных ингибиторов ВИЧ (ETR и RPV) и TVR. При одновременном использовании TVR и ИП ВИЧ выбор последнего ограничен усиленным ATV / r.

Ошибки в терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

1. Терапию ХГС препаратами Peg-IFN и RBV назначают больным ВИЧ-инфекцией, не получающим АРТ, при количестве лимфоцитов $CD4^+ < 500$ мкл⁻¹.

В отсутствие полного подавления репликации ВИЧ (РНК ВИЧ > 50 копий / мл) и количестве лимфоцитов $CD4^+ < 500$ мкл⁻¹ вероятность достижения УВО при терапии ХГС снижается. Пациентам следует назначить АРТ, а после подавления репликации ВИЧ и увеличения количества лимфоцитов $CD4^+$ (через 2—3 месяца) можно начинать терапию ХГС.

2. Терапию ХГС у больных ВИЧ-инфекцией проводят только Peg-IFN или комбинацией стандартного IFN и RBV.

Независимо от генотипа ВГС терапию ХГС у больных ВИЧ-инфекцией следует проводить комбинацией Peg-IFN и RBV. У больных с генотипом 1 ВГС в схему лечения целесообразно включить ингибитор протеазы ВГС (BOC или TVR). Применение стандартного IFN в комбинации с RBV и монотерапия Peg-IFN у больных ВИЧ-инфекцией не эффективны.

3. При терапии ХГС препаратами Peg-IFN и RBV ± TVR у больных ВИЧ-инфекцией в состав схемы АРТ включают ZDV (как правило, в виде комбинации ZDV / ЗТС).

Одновременный прием ZDV в сочетании с RBV (± BOC или TVR) существенно увеличивает частоту развития анемии, приводит к отмене препаратов и прерыванию терапии ХГС. В качестве нуклеозидной основы в состав схемы АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих лечение ХГС, следует включать TDF + FTC или ЗТС или ABC / ЗТС.

4. При терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией в состав схемы АРТ включают ddI.

Одновременный прием ddI и RBV приводит к усилению митохондриальной токсичности ddI, развитию лактацидоза и отмене терапии. Рекомендуемые сочетания НИОТ в схеме АРТ представлены выше.

5. При терапии ХГС препаратами Peg-IFN и RBV + TVR у больных ВИЧ-инфекцией в состав схемы АРТ включают EFV, при этом используют стандартную дозу TVR (750 мг каждые 7 — 9 часов).

При сочетании EFV и TVR существенно снижаются концентрации последнего, поэтому дозировку TVR следует увеличить до 1125 мг при приеме каждые 7 — 9 часов.

2.5. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ТУБЕРКУЛЁЗ

Клинические проявления туберкулёза легких у больных ВИЧ-инфекцией

Течение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от длительности ВИЧ-инфекции и определяется степенью утраты иммунного ответа, поэтому нетипичные клинико-рентгенологические проявления туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией начинают появляться в периоды значительного снижения количества лимфоцитов $CD4^+$.

В период субклинической стадии ВИЧ-инфекции (стадия 3), когда количество лимфоцитов $CD4^+ > 500$ мкл⁻¹, развитие туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией встречается с такой же частотой, как в популяции, и нередко связано с наличием тесного контакта с бактериовыделителем. В этот период ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулёза. У таких больных туберкулёз нередко выявляется активно при плановом флюорографическом обследовании еще до клинической манифестации. Специфический процесс чаще ограничен поражением легких с излюбленной локализацией в сегментах S_1 , S_2 , S_6 и характерной рентгенологической семиотикой: инфильтрацией из сливающихся очаговых теней с формированием полостей распада. Из клинических форм наиболее часто встречаются инфильтративный и подострый диссеминированный туберкулёз. На фоне не вполне адекватной терапии или низкой приверженности к лечению имеется тенденция к хронизации туберкулёза с трансформацией процесса в фиброзно-кавернозный, хронический диссеминированный либо цирротический туберкулёз.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В) по мере прогрессирования иммунодефицита туберкулёз параллельно степени угнетения клеточного иммунитета приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации. Наибольшие различия с классическим течением туберкулёза замечены при снижении содержания лимфоцитов $CD4^+ < 200$ мкл⁻¹. Клиническая картина туберкулёза в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстро прогрессирующим течением. Острота и скорость развития туберкулёза напоминают течение неспецифической бактериальной инфекции, при этом темпы развития развернутой клинической картины зависят от степени выраженности иммунодефицита. В структуре клинических форм начинают преобладать туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом, диссеминированные милиарные процессы, в том числе по типу сепсиса Ландузи, поражение плевры, туберкулёзный сепсис. Особенностью клинического течения туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является выраженный изнуряющий интоксикационный синдром с лихорадочными реакциями до фебрильных и высоких цифр.

Чем глубже иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается туберкулёз множественной локализации. Внелегочные проявления туберкулёза регистрируются у 30 — 70 % больных с выраженным иммунодефицитом ($CD4^+ < 200$ мкл⁻¹). Течение туберкулёза в этот период характеризуется развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулёза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита, в результате чего значительно увеличивается вероятность летального исхода.

При развитии глубокого иммунодефицита ($CD4^+ < 100$ мкл⁻¹) течение туберкулёзной инфекции часто (до 40 % случаев) сопровождается развитием других вторичных СПИД-

индикаторных заболеваний (пневмоцистная пневмония, ЦМВ-инфекция, церебральный токсоплазмоз, системный кандидоз, церебральная лимфома и др.), наличие которых определяет клиническую картину и еще более осложняет диагностику.

Выявление туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Выявление туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, так же как и у людей, не инфицированных ВИЧ, осуществляется двумя способами: активно (при проведении планового флюорографического обследования) и по обращаемости. Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулёзу с показанием проведения флюорографического обследования 2 раза в год.

Однако по мере снижения числа лимфоцитов CD4⁺ роль активного флюорографического выявления туберкулёза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией теряет свою значимость. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией значительно отличается от его начала и течения у лиц с сохранной иммунной системой. Для туберкулёза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерна пневмониеподобная клиническая картина, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. В подавляющем большинстве случаев на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии выявление туберкулёза происходит по обращаемости.

Приоритетным направлением в выявлении туберкулёза у людей, живущих с ВИЧ, должно быть проведение активного скрининга четырех клинических симптомов: **кашля, лихорадки, ночной потливости и потери массы тела**. Скрининг проводится при каждом обращении пациента за медицинской помощью. В отсутствие всех обозначенных клинических симптомов наличие туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией маловероятно. В свою очередь, лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование для выявления либо активного туберкулёза, либо другого заболевания. Раннее выявление признаков и симптомов туберкулёза, а затем подтверждение диагноза туберкулёза и незамедлительное начало лечения у людей, живущих с ВИЧ, увеличивает шансы на выживание.

Диагностика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Диагноз туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией устанавливается так же, как и у больных с ВИЧ-негативным статусом, по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим данным.

Выявление возбудителя — микобактерии туберкулёза (МБТ)

Для выявления в клиническом материале микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией обязательно должны быть использованы как классические микробиологические методы (микроскопия, посев), так и молекулярно-генетические методы, позволяющие выявлять возбудителя по наличию в структуре ДНК видоспецифических последовательностей (чаще метод ПЦР).

Видовая идентификация микобактерий

Положительные культуры подвергаются идентификации для дифференциации МБТ от нетуберкулёзных микобактерий (НТМБ). Бактериологические лаборатории проводят определение лекарственной чувствительности и дифференцируют как минимум МБТ от других НТМБ. Дополнительная идентификация до вида осуществляется в лаборатории, чаще регионального уровня, с возможностью проведения современных методов видовой идентификации нетуберкулёзных микобактерий.

Определение лекарственной чувствительности возбудителя

- Фенотипические методы (культуральные).
- Молекулярно-генотипические методы позволяют выявлять специфические мутации, связанные с резистентностью к определенным препаратам.

Применение молекулярно-генетических методов не устраняет необходимости применения традиционных культуральных методов.

При подозрении на туберкулёз легких у больного ВИЧ-инфекцией необходимо получить три образца утренней мокроты, собранные в разные дни, для проведения микроскопии мазка с окраской по Цилю — Нильсену и посева на **жидкие и плотные** питательные среды. Одну из трех порций мокроты (по возможности — все три порции) необходимо исследовать **молекулярно-генетическими методами для выявления ДНК МБТ методом ПЦР с возможностью теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) как минимум к рифампицину.**

Если в мазках мокроты не удастся выявить кислотоустойчивые бактерии, а клинические проявления свидетельствуют о высокой вероятности туберкулёзного процесса, показано проведение фибробронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярного лаважа на МБТ; кроме того, при гистологическом исследовании бронхиального или трансбронхиального биоптата могут быть обнаружены морфологические маркеры туберкулёзного воспаления.

При подозрении на внеторакальный туберкулёз необходимо исследовать любые биологические жидкости (СМЖ, экссудат, содержимое брюшной полости, отделяемое из свища и т. д.) для выявления МБТ методами микроскопии, посева на **жидкие и твердые среды** и **молекулярно-генетическими методами для выявления ДНК МБТ с помощью ПЦР с ТЛЧ как минимум к рифампицину.**

Лучевое рентгенологическое обследование

Больному ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулёз обязательно выполняется обзорная рентгенограмма органов грудной клетки и томографическое дообследование (КТ органов грудной клетки или линейные томограммы, необходимость и объем которых определяет рентгенолог с учетом рекомендаций фтизиатра). Проведение КТ органов грудной клетки особенно оправдано при наличии диссеминации в легочной ткани и внутригрудной лимфаденопатии.

Морфологическая верификация туберкулёзного воспаления

При значительных диагностических затруднениях, особенно при подозрении на внеторакальный туберкулёз, показано проведение биопсии пораженной ткани.

Морфологические проявления туберкулёзного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере прогрессирования иммунодефицита. При

гистологическом исследовании тканей у больных ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулёза, как правило, не обнаруживаются классические гранулемы, а воспаление имеет черты неспецифического гнойного воспаления. Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне выраженной иммуносупрессии, важно комплексное поэтапное изучение биопсийного материала с обязательным проведением цитологического исследования, микроскопической оценки биоптата, гистобактериоскопии с окраской по Цилю—Нильсену. По возможности целесообразно проводить молекулярно-генетические исследования для выявления ДНК МБТ в нативном материале и в материале из парафиновых гистологических блоков.

Иммунодиагностика (туберкулинодиагностика, Диаскинтест, IGRA-тесты)

Иммунодиагностика — диагностический тест для определения специфической сенсibilизации организма к микобактериям туберкулёза.

Использование иммунологических тестов, характеризующих гиперчувствительность замедленного типа, для диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией неинформативно. Это связано с тем, что по мере снижения количества лимфоцитов CD4⁺ чувствительность тестов снижается ввиду пассивной анергии. В 80 — 95 % случаев у пациентов с выраженным иммунодефицитом (CD4⁺ < 200 мкл⁻¹) реакция на туберкулин становится отрицательной. Кроме того, положительный результат иммунологического теста не позволяет дифференцировать латентную туберкулёзную инфекцию от заболевания.

Серологическая диагностика туберкулёза

Выявление антител к компонентам микобактерий в диагностике туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией не используется.

Пробная противотуберкулёзная тест-терапия (ex juvantibus)

В отсутствие достоверных маркеров туберкулёза у **тяжелых** больных ВИЧ-инфекцией оправдано назначение терапии *ex juvantibus* с применением четырех противотуберкулёзных препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина или рифабутина. Такая эмпирическая тактика позволяет значительно снизить летальность у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците. Однако пробная терапия может применяться в исключительных случаях как вынужденная мера у тяжелых больных.

Таким образом, обобщая подходы к этиологической диагностике туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией, важно сказать, что любые диагностические тесты или методики для выявления туберкулёза имеют свои определенные возможности. Большинство из них утрачивают чувствительность по мере прогрессирования иммунодефицита. Поэтому система диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией включает использование различных комбинаций тестов в зависимости от степени иммуносупрессии у пациента и типа медицинского учреждения.

Лечение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Лечение туберкулёза и оценка его эффективности у больных ВИЧ-инфекцией проводятся врачом-фтизиатром, прошедшим подготовку для работы с больными ВИЧ-инфекцией, совместно с врачом-инфекционистом.

К основным принципам лечения туберкулёза у лиц с ВИЧ-негативным статусом у ВИЧ-инфицированных добавляются аспекты, имеющие принципиальное значение для успешного ведения этой сложной категории больных:

- совместное ведение больного фтизиатром и инфекционистом;
- своевременное назначение АРТ;
- проведение в период лечения туберкулёза профилактики других вторичных заболеваний по показаниям;
- своевременная диагностика и адекватная терапия других вторичных заболеваний помимо туберкулёза.

Медикаментозная терапия больных сочетанной инфекцией

Терапия больных сочетанной инфекцией включает в себя противотуберкулёзную терапию и АРТ (назначение последней определяется уровнем лимфоцитов CD4⁺ на момент развития туберкулёза), терапию вторичных и сопутствующих заболеваний, а также профилактику вторичных заболеваний.

При выборе терапии туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, важно оценивать:

- степень иммуносупрессии у больного;
- взаимодействие медикаментов, которые принимает больной — как антиретровирусных, так и противотуберкулёзных препаратов;
- вероятность возникновения, выявление и коррекцию нежелательных явлений;
- вероятность возникновения ВСВИС.

Противотуберкулёзная терапия у больных ВИЧ-инфекцией

Химиотерапия туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в возможно ранние сроки после установления диагноза, а у тяжелых больных целесообразно даже её эмпирическое назначение при подозрении на туберкулёз.

В настоящее время убедительно не доказано, что удлинение сроков терапии более 6 месяцев у больных ВИЧ-инфекцией улучшает результаты лечения. Однако большинство исследований показывают, что пролонгированное лечение (до 8 — 9 месяцев) всё же более предпочтительно у этой категории больных. И прежде всего это связано с уменьшением числа рецидивов по сравнению с краткосрочной шестимесячной химиотерапией. У больных с туберкулёзным менингитом, менингоэнцефалитом и костно-суставным туберкулёзом длительность основного курса лечения, даже при сохранённой лекарственной чувствительности, должна составлять не менее 12 месяцев.

Также не рекомендуется у больных ВИЧ-инфекцией использовать прием противотуберкулёзных препаратов (ППП) в интермиттирующем режиме, даже в фазе продолжения.

В табл. 14 представлены режимы химиотерапии, рекомендованные при эмпирическом назначении противотуберкулёзной терапии и при различных вариантах результата ТЛЧ МБТ у больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 14. Режимы химиотерапии при эмпирическом назначении ПТП и при различных вариантах результата ТЛЧ у больных ВИЧ-инфекцией

ТЛЧ	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Эмпирическое назначение или при наличии лекарственной чувствительности	3 H Rb / R Z E [S / Km / Am]	6 — 9* H Rb / R E [Z]
Н E (S)	3 Km / Am Rb / R Z Fq [E]	9 R / Rb Z Fq [E]
Множественная лекарственная устойчивость	8** Cm [Km / Am] Fq Z Cs / Trd PAS Pto [E]	12 — 18 Fq Z Cs / Trd Pto / Eto [PAS] [E]

* При туберкулёзном менингоэнцефалите и костно-суставном туберкулёзе.

** При условии получения двух отрицательных посевов — 8 месяцев.

Сокращения: Am — амикацин; Cm — капреомицин; Cs — циклосерин; E — этамбутол; Eto — этионамид; Fq — фторхинолон последнего поколения; H — изониазид; Km — канамицин; PAS — аминосалициловая кислота (ПАСК); Pto — протионамид; R — рифампицин; Rb — рифабутин; S — стрептомицин; Trd — теризидон; Z — пипразинамид.

При эмпирической терапии (до получения результатов ТЛЧ МБТ) и предположении о сохранении лекарственной чувствительности к наиболее активным препаратам изониазиду и рифампицину назначается режим из четырех препаратов первого (основного) ряда: изониазид + (рифампицин или рифабутин) + пипразинамид + этамбутол (AI). При распространенном и полиорганным туберкулёзе в интенсивной фазе к режиму может быть присоединен аминогликозид. Рифабутин назначается вместо рифампицина, если он предпочтителен с точки зрения взаимодействия с АРТ.

В фазе продолжения терапии назначают три основных препарата с обязательным включением изониазида + (рифампицина или рифабутина). Основной курс лечения должен составлять не менее 9 месяцев (BII).

При выявлении лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* по крайней мере к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина, по данным ТЛЧ на начало настоящего курса химиотерапии, назначают режим из пяти препаратов: (рифампицин или рифабутин) + пипразинамид + этамбутол + фторхинолон последнего поколения + аминогликозид (канамицин или амикацин) или капреомицин. Препараты, к которым имеется устойчивость микобактерий, больному не назначаются, а режим формируется в интенсивной фазе лечения как минимум из четырех, а в фазе продолжения как минимум из трех препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. Основной курс лечения должен составлять не менее 12 месяцев (AII).

При установленной устойчивости к изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость) или только к рифампицину, но в отсутствие данных о чувствительности к другим препаратам основного и резервного ряда назначают (амикацин или капреомицин) + фторхинолон + пипразинамид + (циклосерин или теризидон) + аминосалициловую кислоту + (протионамид или этионамид). При получении результатов ТЛЧ терапия корректируется.

При известной устойчивости МБТ к препаратам основного и резервного ряда режим терапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в интенсивной фазе должен включать как минимум пять препаратов с обязательным применением (аминогликозида или капреомицина) + фторхинолона + пипразинамида. В фазе продолжения назначаются четыре препарата с обязательным включением фторхинолона последнего поколения и пипразинамида.

Длительность интенсивной фазы должна составлять 8 месяцев и более — до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в месяц. Основной курс лечения должен составлять не менее 20 месяцев (АП).

Особые рекомендации имеются для случаев выявления наиболее тяжелого варианта множественной лекарственной устойчивости — широкой лекарственной устойчивости (сверхрезистентности), определяемой как устойчивость по крайней мере к изониазиду, рифампицину, фторхинолону, аминогликозиду или капреомицину.

Ввиду неэффективности у таких больных большинства противотуберкулёзных препаратов, согласно современным международным подходам, режим химиотерапии должен включать препараты, обладающие противотуберкулёзной активностью, но не зарегистрированные как противотуберкулёзные (линезолид, имипенем / циластатин, амоксициллин / клавуланат, кларитромицин). Однако эффективность и безопасность такого лечения у больных ВИЧ-инфекцией в настоящее время не изучена. Поэтому вопрос о назначении антибиотиков широкого спектра действия с противотуберкулёзной активностью при наличии сверхрезистентности у больного сочетанной инфекцией принимается на центральной врачебной контрольной комиссии в индивидуальном порядке. Для препаратов, не зарегистрированных как противотуберкулёзные, продление назначения свыше срока, указанного в инструкции, проводится решением врачебной комиссии. Назначение режима лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью возможно лишь при наличии в аптечном складе противотуберкулёзного учреждения препаратов на весь предполагаемый курс лечения больного.

Схема лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью включает капреомицин, моксифлоксацин, пипразинамид, аминосалициловую кислоту, циклосерин, линезолид, амоксициллин / клавуланат. Ввиду лекарственных взаимодействий между АРП и кларитромицином применение последнего для лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью у больных ВИЧ-инфекцией не рекомендуется. В фазе продолжения применяют как минимум четыре противотуберкулёзных препарата с обязательным включением моксифлоксацина и линезолида.

Длительность интенсивной фазы при туберкулёзе с широкой лекарственной устойчивостью — 8 месяцев или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и / или твердых средах при ежемесячном мониторинге.

Начальный режим при туберкулёзе с множественной лекарственной устойчивостью может быть назначен без лабораторного подтверждения, если достоверно известно, что был контакт с больным туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (множественная устойчивость у вероятного источника заражения должна быть документирована).

Коррекция стартового эмпирического режима лечения проводится после получения результатов ТЛЧ. Если на фоне противотуберкулёзного лечения по эмпирическому режиму в течение 1 месяца без применения АРТ наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить ТЛЧ ускоренным молекулярно-генетическим методом. Важно

помнить, что прогрессирование туберкулёзного процесса в первые 3 месяца АРТ (чаще в первый месяц) может быть связано с ВСВИС. Для дифференциальной диагностики ВСВИС и туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления устойчивых микобактерий.

АРТ у больных с сочетанной инфекцией

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулёза обуславливает особый подход к назначению как противотуберкулёзной терапии, так и АРТ. Лечение больных сочетанной патологией ВИЧ / туберкулёз довольно сложно, поскольку больному необходимо принимать большое количество лекарственных средств (4 — 6 противотуберкулёзных препаратов и 3 — 4 АРП), между которыми существуют лекарственные взаимодействия. Кроме того, больной помимо ВИЧ-инфекции и туберкулёза может страдать другими вторичными и сопутствующими заболеваниями (церебральный токсоплазмоз, ЦМВ-инфекция, пневмоцистная пневмония, хронические вирусные гепатиты и др.), лечение которых может создавать дополнительные сложности. Существенная доля больных являются инъекционными наркоманами, злоупотребляют алкоголем, что приводит к нарушениям режима лечения, отсутствию приверженности терапии и в значительной степени снижает вероятность успешного исхода лечения.

У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом с низким числом лимфоцитов $CD4^+$ ($< 100 \text{ мкл}^{-1}$) терапию начинают с лечения туберкулёза. Если больной хорошо переносит противотуберкулёзную терапию, как можно раньше (в течение 2 — 3 недель) присоединяют АРТ. Задержка начала АРТ может привести к возникновению новых вторичных заболеваний и даже к смерти больного. При исходном количестве лимфоцитов $CD4^+$ $100 — 350 \text{ мкл}^{-1}$ также начинают с лечения туберкулёза. АРТ присоединяют как можно раньше (в течение первых двух месяцев после начала противотуберкулёзной терапии). При количестве лимфоцитов $CD4^+$ $> 350 \text{ мкл}^{-1}$ назначают противотуберкулёзную терапию, одновременно проводят контроль количества лимфоцитов $CD4^+$. Если на фоне лечения туберкулёза количество лимфоцитов $CD4^+$ становится $< 350 \text{ мкл}^{-1}$, назначают АРТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулёзного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у больных с числом лимфоцитов $CD4^+$ $> 350 \text{ мкл}^{-1}$) целесообразно назначить АРТ. После завершения терапии туберкулёза АРТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве лимфоцитов $CD4^+$ $> 500 \text{ мкл}^{-1}$) с целью профилактики рецидива туберкулёза.

Лечение активного туберкулёза всегда клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции. Несмотря на то что таким больным показано одновременное лечение обеих инфекций, сначала рекомендуется начать лечение туберкулёза, отложив АРТ хотя бы на 2 недели. Если противотуберкулёзные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРТ. Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением, поскольку у них высок риск развития ВСВИС и тяжелых побочных реакций на комбинированную терапию.

Особые рекомендации по назначению АРТ имеются для случаев развития туберкулёзного менингита у больных ВИЧ-инфекцией. Таким больным назначение АРТ целесообразно отложить хотя бы на 2 месяца после начала противотуберкулёзной терапии. Было замечено, что при немедленно начатой АРТ наблюдается больше тяжелых побочных эффектов и чаще возникает клиническое ухудшение по сравнению с началом АРТ через 2 месяца после начала противотуберкулёзного лечения. При этом ранее назначение АРТ не улучшало показатели выживаемости среди больных туберкулёзным менингоэнцефалитом.

Помимо показаний для начала АРТ и сроков её назначения у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом серьёзной проблемой является выбор оптимальной схемы АРТ с учетом лекарственных взаимодействий между антиретровирусными и противотуберкулёзными препаратами.

При назначении рифамицинов вместе с АРТ необходимо обращать внимание на влияние назначаемых препаратов на ферменты системы цитохрома Р450. Так, рифамицины индуцируют активность ферментов системы цитохрома Р450 (в первую очередь, изофермента 3А4), которые осуществляют метаболизм таких препаратов, как ингибиторы протеазы и, в меньшей степени, ННИОТ, что приводит к снижению сывороточных концентраций этих АРП. Индукция рифампицином фермента уридиндифосфат-глюкурозилтрансферазы вызывает снижение концентрации ингибитора интегразы RAL. В свою очередь, ННИОТ, ИП и ингибиторы интегразы через тот же самый механизм повышают сывороточные концентрации рифабутинов. Лекарственные взаимодействия могут привести к снижению эффективности АРП и повышению токсичности рифампицина.

Препараты группы рифамицина различаются по своей способности индуцировать систему цитохрома Р450:

- рифампицин — наиболее активен;
- рифапентин — средняя активность;
- рифабутин — менее активен.

При этом рифабутин обладает сопоставимой с рифампицином активностью по воздействию на *M. tuberculosis*, поэтому введение его в режим лечения больного ВИЧ-инфекцией является предпочтительным перед рифампицином.

Рекомендации по выбору АРП для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулёзом, сводятся к следующему.

Предпочтительная схема: ZDV (или TDF, или ABC) + ЗТС + EFV (в стандартных суточных дозировках) при использовании рифабутина (AI). При использовании рифампицина дозу EFV увеличивают до 800 мг / сутки при массе тела пациента > 60 кг.

При использовании сочетаний ZDV + ЗТС, ABC + ЗТС и TDF + FTC для удобства пациентов и повышения приверженности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов — ZDV / ЗТС (300 мг + 150 мг) 2 раза в сутки, ABC / ЗТС (600 мг + 300 мг) 1 раз в сутки, TDF / FTC (300 мг + 200 мг) 1 раз в сутки.

Альтернативные схемы

- Три НИОТ (ZDV + ЗТС + ABC) в стандартных дозах при исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий / мл (ВII). Предпочтительно использовать комбинированную форму (ZDV / ЗТС / ABC — 1 таблетка 2 раза в сутки). У больных с уровнем РНК ВИЧ > 100 000 копий / мл эта схема менее эффективна, чем схема 2 НИОТ + ННИОТ (ZDV + ЗТС + EFV).

- Два НИОТ (ZDV + ЗТС в стандартных дозах) + NVP, 200 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 14 дней, далее по 200 мг 2 раза в сутки (NVP назначать женщинам при количестве лимфоцитов CD4⁺ < 250 мкл⁻¹, мужчинам — при < 400 мкл⁻¹) (СII). В сочетании с рифампицином уровень NVP в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов.

- TDF (ZDV) + ЗТС (в стандартных дозах) + RAL в стандартных дозах при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутина и 800 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки при использовании рифампицина (АII).

- Два НИОТ (ZDV + ЗТС в стандартных дозах) + MVC, 600 мг 2 раза в сутки при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифампицина, в стандартной дозе 300 мг 2 раза в сутки при использовании рифабутина. При использовании схемы АРТ, включающей ИП, бустированный RTV, и рифабутина в составе противотуберкулёзной терапии, дозу MVC необходимо уменьшить до 150 мг 2 раза в сутки (АIII).

У больных туберкулёзом с исходно низким количеством лимфоцитов CD4⁺ (< 100 мкл⁻¹) в качестве четвертого препарата к схеме АРТ (2 НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид, 90 мкг 2 раза в сутки подкожно (в течение 6 месяцев) (ВII).

При использовании в схеме АРТ EFV или RAL целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (300 — 450 мг в сутки) (ВII).

При назначении в составе АРТ ИП ВИЧ, усиленного ритонавиром, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг / сутки) (АI). Не рекомендуется одновременный прием рифампицина и ИП ВИЧ, усиленных стандартной дозой ритонавира.

При переключении с режима на основе рифампицина на рифабутин или на режим, не содержащий рифампицин, необходимо отложить начало АРТ не менее чем на 2 недели, чтобы эффект рифампицина не влиял на активность АРП.

Если необходимо в схеме противотуберкулёзной терапии оставить рифампицин (например, для парентерального введения), увеличивают дозу EFV до 800 мг / сутки (при массе тела > 60 кг), RAL — до 800 мг 2 раза в сутки (независимо от массы тела), маравирока — до 600 мг 2 раза в сутки (АII).

Профилактика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

В соответствии с тем, что туберкулёз и ВИЧ-инфекция являются инфекционными заболеваниями, профилактика туберкулёза у ВИЧ-инфицированных имеет два основных направления.

1. Своевременное начало лечения ВИЧ-инфекции. Раннее назначение АРТ до развития выраженного иммунодефицита и вторичных заболеваний.

2. Лечение латентной туберкулёзной инфекции противотуберкулёзными препаратами (химиопрофилактика).

Химиопрофилактика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Целью химиопрофилактики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных является снижение риска развития туберкулёза в результате заражения (первичного или повторного) и / или реактивации латентной туберкулёзной инфекции.

Отбор больных для превентивного лечения туберкулёза проводит врач-инфекционист или врач-фтизиатр (если такая должность введена в штатное расписание) территориального центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Лечение проводится на базе этого центра.

Химиопрофилактика рекомендована всем ВИЧ-инфицированным независимо от степени иммуносупрессии и результата Диаскинтеста / пробы Манту при уверенном исключении активного туберкулёза.

Основным препаратом для проведения химиопрофилактики должен быть изониазид, возможно его сочетание с пиразинамидом или этамбутолом, особенно для лиц из очага туберкулёзной инфекции (контакт с больным туберкулёзом).

Рекомендованные режимы химиопрофилактики

1. Изониазид (5 мг / кг) + пиридоксин (25 мг) + пиразинамид (25 — 30 мг / кг) или этамбутол (20 — 25 мг / кг) в течение 3 месяцев, затем изониазид (5 мг / кг) + пиридоксин (25 мг) в течение 3 месяцев. Курс профилактики длится не менее 6 месяцев.

2. Изониазид (5 мг / кг) + пиридоксин (25 мг) не менее 6 месяцев.

При хорошей переносимости длительность химиопрофилактики может быть увеличена, если больной ВИЧ-инфекцией продолжает находиться в очаге туберкулёзной инфекции или количество лимфоцитов CD4⁺ сохраняется на уровне < 200 мкл⁻¹.

Основным критерием эффективности химиопрофилактики является отсутствие случаев развития активного туберкулёза у лиц, получивших химиопрофилактику, в течение двух последующих лет. Если через 2 года после проведения химиопрофилактики туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией количество лимфоцитов CD4⁺ не превышает 350 — 500 мкл⁻¹, рекомендовано повторить курс химиопрофилактики.

2.6. НАРКОПОТРЕБЛЕНИЕ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Течение ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ

Анализ данных государственной статистики по психическим расстройствам и расстройствам поведения, вызванным употреблением психоактивных веществ, свидетельствует о том, что за последнее десятилетие выявлены следующие основные тенденции.

1. Увеличение распространенности употребления наркотических и ненаркотических психоактивных веществ в молодежной среде и в возрастной группе 20 — 39 лет; суммарный показатель распространенности среди 18 — 19-летних — 1025,6 на 100 000 населения.

2. Первое место в структуре потребителей психоактивных веществ, состоящих на учете, занимают больные психическим и поведенческим расстройством вследствие употребления опиоидов (потребители героина, опийного мака), второе — больные психическим и поведенческим расстройством вследствие употребления каннабиноидов (гашишная наркомания), третье — больные с поведенческим расстройством вследствие сочетанного употребления наркотиков и других психоактивных веществ.

3. Рост числа ВИЧ-инфицированных потребителей психоактивных веществ, которым требуется проведение АРТ.

Известно, что психоактивные вещества оказывают влияние на иммунную систему.

Различные иммуносупрессивные эффекты обнаружены у героина, эфедрона, органических растворителей, барбитуратов, транквилизаторов и других психоактивных веществ.

Под влиянием психоактивных веществ происходит ослабление гуморального иммунного ответа организма. Употребление психоактивных веществ может вызвать ослабление функциональных свойств гранулоцитов, макрофагов и естественных киллеров. Следствием этого прежде всего является развитие бактериальных и грибковых инфекций. Кроме того, прием наркотиков способствует развитию опухолевых процессов, часто сопровождающих клинические проявления ВИЧ-инфекции.

Прием стимуляторов может ускорять репликацию вируса за счет ускорения обменных процессов, приводить к нарастанию ВН и утяжелению клинической картины ВИЧ-инфекции.

Среди оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных потребителей психоактивных веществ значительно чаще наблюдаются бактериальные пневмонии, которые отличаются крайне тяжелым течением. В то же время у них существенно реже по сравнению с лицами, заразившимися половым путем, развивается саркома Капоши.

Огромное медико-социальное значение приобретает распространение среди ВИЧ-инфицированных потребителей психоактивных веществ парентеральных вирусных гепатитов: гепатитом С страдают около 95 % потребителей, гепатитом В — около 70 — 80 %.

В последние годы в перечень инфекционных заболеваний, наиболее часто ассоциируемых с ВИЧ-инфекцией, вошел туберкулез. Около 40 % зараженных ВИЧ-инфекцией потребителей инъекционных наркотиков страдают туберкулезом легких. Среди них в 50 раз чаще, чем среди совокупного населения, развиваются формы туберкулеза, резистентные к противотуберкулезным препаратам.

Отмечено, что у наркоманов при выявлении у них ВИЧ-инфекции происходит изменение патологического влечения к психоактивным веществам. Если зависимость от психоактивного вещества отсутствовала, то этот психопатологический феномен может внезапно сформироваться, у больных же с наркологическими заболеваниями его клиническая

выраженность резко нарастает. Это связано с общим изменением в неблагоприятную сторону психического состояния больных, которым сообщили, что у них ВИЧ-инфекция.

При получении известия об инфицировании ВИЧ у части больных развивается так называемая шоковая реакция. Она проявляется в двух основных формах: депрессивной и ажитированной. В первом случае заболевшие ощущают острую гнетущую тоску, безнадежность, оцепенение, становятся крайне пассивными. При втором варианте преобладают тревога, неотвязные мысли о заболевании, психомоторное беспокойство.

В том и другом случае нарушаются сон и аппетит, падает работоспособность, резко дезорганизуется образ жизни в целом. Повышается риск суицидального поведения.

Имеется отдельная категория больных, которые не дают столь выраженной шоковой реакции. Их поведение внешне не меняется. Но под маской безразличия (иногда принимающего характер бравады) исподволь нарастает психопатологическая симптоматика.

При ВИЧ-инфекции возможно волнообразное течение психических расстройств. После шоковой реакции, особенно в бессимптомный период развития ВИЧ-инфекции, психическое состояние постепенно улучшается (вплоть до появления чувства относительного благополучия). Но при появлении первичных проявлений ВИЧ-инфекции психическое состояние больных вновь может утяжелиться. В латентной стадии ВИЧ-инфекции психическое состояние больных может вновь стабилизироваться. При переходе ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний оно, как правило, ухудшается, на первый план могут выйти не функциональные расстройства, а резидуальная патология необратимого или малообратимого характера (когнитивные и амнестические расстройства).

У ВИЧ-инфицированных значительно чаще, чем у неинфицированных, острая интоксикация психоактивными веществами (опьянение) носит атипичный характер. Вместо характерных для этого состояния улучшения настроения и чувства отрешенности от неприятностей у больных усиливаются подавленность, раздраженность, агрессивность, фиксация на неприятных мыслях. Такие особенности характерны даже для опьянения опиоидами, являющимися в обычной практике наиболее мощными средствами, вызывающими успокоение и расслабление. Описанная трансформация эмоционального фона тем более наблюдается в опьянении не привычным для больного психоактивным веществом, а его заменителем (например, при алкогольном опьянении у больных опиной наркоманией).

Важно, что у ВИЧ-инфицированных потребителей психоактивных веществ происходит изменение физической зависимости от психоактивного вещества (измененная толерантность + абстинентное состояние). Она носит более тяжелую форму, чем у не инфицированных ВИЧ.

Переносимость психоактивных веществ в таких случаях хуже, чем у больных с «чистой» зависимостью от психоактивного вещества; она характеризуется небольшим ростом толерантности к психоактивным веществам. Но при этом абстинентные расстройства возникают через более короткий период после последнего эпизода употребления психоактивных веществ и длятся значительно дольше.

Достоверно ассоциируются с ВИЧ-инфекцией потливость по ночам, кашель, глоссит, длительная лихорадка, затылочная лимфаденопатия и длительная диарея.

Помимо перечисленного отмечается высокая частота различных психических нарушений: расстройств поведения, включая тяжелую депрессию с суицидальным поведением, невротических и соматоформных расстройств, психопатических реакций.

После прекращения употребления психоактивных веществ в течение нескольких недель и даже месяцев сохраняются желудочно-кишечные нарушения (гастрит, диарея), сердечно-

сосудистые расстройства (низкое АД, аритмия). Резко выражены неврологические симптомы (нистагм, тремор, атаксия, судорожные подергивания мышц конечностей, различные центральные синдромы).

После абстинентных состояний развиваются или обостряются оппортунистические заболевания, характерные для поздних стадий ВИЧ-инфекции, что необходимо учитывать при определении стадии ВИЧ-инфекции. При сочетании ВИЧ-инфекции и зависимости от психоактивного вещества изменения личности, связанные с функциональной патологией, носят более многообразный и глубокий характер, чем в «чистых» случаях зависимости. Поэтому они с большим трудом поддаются коррекции.

Существующие психопатологические (аффективные, психопатоподобные, неврозоподобные) расстройства осложняются последствиями психогении, связанной с получением больными информации о наличии у них ВИЧ-инфекции, а также неизбежной при этом социальной стигматизацией.

Для данной категории больных характерны более грубые, чем у неинфицированных, страдающих зависимостью от психоактивного вещества, морально-этические дефекты. При этом они могут носить оттенок бравады, демонстративного пренебрежения общественным мнением, готовностью преступить любые принятые нормы, в том числе требования закона. Такого рода поведение можно рассматривать как агрессивный вариант психологической защиты, возникающий в тяжелой фрустрирующей ситуации.

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции, сочетающейся с наркологическими заболеваниями, постепенно развивается выраженное интеллектуально-мнестическое снижение (когнитивное расстройство), нехарактерное для «чистой» опиоидной зависимости. Новый вид патологии как бы перекрывает, вытесняет только что описанные функциональные психические нарушения.

Острые психозы достаточно редко возникают у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и наркологических заболеваний. Это связано с тем, что инфицирование чаще всего происходит у больных с героиновой наркоманией, а для злоупотребления данным видом психоактивных веществ психотические состояния нехарактерны. Но при употреблении плохо очищенных опиоидов, их комбинаций с другими видами психоактивных веществ или вообще препаратов иных групп, вводимых в / в (например, амфетаминов), острые психозы наблюдаются довольно часто. Сочетание с ВИЧ-инфекцией в этих случаях обычно утяжеляет их клиническую картину. У таких больных описаны тяжелые варианты делирия: профессиональный или мусситирующий.

Психотические расстройства нередко принимают затяжной характер, сопровождаются выраженными соматоневрологическими нарушениями, тяжелой постпсихотической астенией и амнестическими расстройствами. Долго не восстанавливается критическое отношение к перенесенным болезненным переживаниям. Также описаны случаи, когда сочетание ВИЧ-инфекции на среднем или отдаленном этапах течения и наркологических заболеваний приводит к наиболее тяжелым формам острых психозов. Острые психозы иногда трансформируются в корсаковский синдром или остро развившуюся деменцию.

Нарушения памяти имеют более выраженный характер и возникают чаще, чем в случаях «чистой» зависимости от психоактивного вещества. Если для больных, страдающих опиоидной наркоманией, расстройства памяти нехарактерны, то при присоединении ВИЧ-инфекции на стадиях 2, 3 и особенно на поздних стадиях 4, 5 они начинают проявляться, что выражается в ухудшении и без того недостаточной работоспособности и изменении социальной адаптации

больных. На стадиях 4 и 5 ВИЧ-инфекции могут развиваться и более тяжелые варианты расстройств памяти.

Следует обратить внимание на особенности течения ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ. У инъекционных потребителей наркотиков, имеющих ВИЧ, повышается риск пиогенных и грибковых инфекций, риск развития стрептококковой пневмонии, а риск развития пневмонии, обусловленной *H. influenzae*, увеличивается в 4 раза. Нужно также учитывать, что ряд возбудителей оппортунистических инфекций (токсоплазма, висцерального лейшманиоза и т. п.) могут передаваться при совместном внутривенном употреблении психоактивных веществ от больных, у которых эти возбудители циркулируют в крови (больные с наличием этих заболеваний).

Течение ВИЧ-инфекции у больных с наркотической зависимостью имеет некоторые особенности. Появляющиеся у них чаще, чем у не употребляющих в / в психоактивные вещества, бактериальные или грибковые абсцессы, флегмоны, пневмонии, сепсис, септический эндокардит обычно не являются следствием ВИЧ-инфекции. Они развиваются на фоне незначительно сниженного или даже нормального уровня лимфоцитов CD4⁺ и поэтому не рассматриваются как признаки определенной стадии заболевания. Мнение, что наличие этих состояний способствует более быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции, а также что эти состояния свидетельствуют о поздних стадиях болезни (СПИД), ошибочно.

У больных опишной наркоманией имеет значение изменение иммунологического гомеостаза, проявляющееся в нарушении клеточного звена иммунитета. Наблюдаются снижение функциональной активности лимфоцитов крови, которое выражается в угнетении пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены; выраженное снижение электрофоретической подвижности лимфоцитов; повышение содержания растворимой формы молекулы межклеточной адгезии sICAM; снижение количества лимфоцитов CD4⁺; повышение концентрации сывороточных иммуноглобулинов; уменьшение активности естественных киллеров.

Кроме этого, ВИЧ-позитивные потребители психоактивных веществ в 94 — 97 % случаев инфицированы ВГС, и значительная часть из них имеют маркеры перенесенного гепатита В. Установлено, что коинфекция ВИЧ / ВГС ускоряет темп прогрессирования болезни печени, повышает риск развития цирроза печени и печеночноклеточного рака. Особенностью течения вирусных гепатитов у наркозависимых является одномоментная репликация нескольких вирусов; моноинфекция гепатитом С встречается в 38,6 % случаев, микст-гепатиты (ВГА + ВГС, ВГВ + ВГС, ВГА + ВГС + ВГВ) — в 51,3 % случаев.

Лечение наркотической зависимости у ВИЧ-инфицированных

Инъекционная наркомания является одним из основных факторов, способствующих распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.

Доступность лечения АРП для ВИЧ-инфицированных способствует противодействию распространения ВИЧ-инфекции. А там, где больные получают АРТ, основная проблема заключается в эффективности лечения, которая напрямую зависит от приверженности. Результаты многих исследований демонстрируют низкий охват АРТ инъекционных наркоманов и их более низкую приверженность к АРТ.

Известно, что среди больных, которым назначаются лекарственные средства для лечения хронических заболеваний, обычно половина прекращает лечение и среди тех, кто продолжает принимать препараты, только 50 — 60 % принимают все предписанные дозы. Нет

общепризнанного определения, какая приверженность терапии является адекватной, и терапевтическая эффективность зависит от лекарства и заболевания, которое подвергается лечению. Например, для лечения ВИЧ-инфекции требуется прием более 95 % доз препарата, в то время как для лечения других заболеваний или состояний, таких как артериальная гипертензия или гиперлипидемия, можно довольствоваться значительно более низким уровнем выполнения рекомендаций.

В контексте приверженности лечению важную роль играют больной, его мотивация, личностные характеристики и образ жизни. В рамках одного из многоцентровых исследований было опрошено 980 больных. Наиболее часто упоминаемыми причинами плохой приверженности лечению были: «просто забыл», «был не дома», «был занят».

Другое исследование было направлено на изучение иммунологического ответа у ВИЧ-позитивных людей, которым впервые была назначена АРТ. Из 578 больных 31 % были активными потребителями наркотиков, 17 % — бывшими потребителями инъекционных наркотиков и 52 % никогда не употребляли наркотик. Уровень подавления ВН был значительно ниже у группы активных потребителей инъекционных наркотиков, и самый низкий уровень приверженности был также у них.

Основные закономерности предоставления или непредоставления ВИЧ-инфицированным инъекционным наркоманам адекватного лечения, несмотря на то, что всем им рекомендована АРТ по иммунологическим показателям: наркологическое лечение способствует получению адекватной помощи при ВИЧ-инфекции; больные, у которых была возможность получения непрерывного медицинского ухода, в 4 раза чаще начинали АРТ; арест, заключение и употребление наркотиков являлись препятствиями к предоставлению адекватной помощи.

К сожалению, не существует, да и вряд ли может существовать простой и универсальный метод, который позволил бы сделать так, чтобы все больные, получающие АРТ, могли следовать прописанному режиму. Пожалуй, наиболее эффективным будет являться такой многоуровневый подход, который предполагает воздействие на зависимость от наркотиков в комплексе с АРТ и тем самым — формирование высокой приверженности к лечебно-реабилитационным мероприятиям в целом.

Заболевания, связанные с зависимостью, являются единым болезненным процессом, имеющим различные клинические формы (в том числе химические зависимости — алкоголизм, наркомании, токсикомании; пищевые зависимости; гэмблинг и другие формы зависимого поведения) и феноменологически проявляющимся расстройствами влечения. Биологическую основу патогенеза заболеваний, связанных с зависимостью, составляет психический дизонтогенез, этиологически выводимый из биохимических нарушений в головном мозге (генетическая предрасположенность, травмы, психические и соматические заболевания), психологической дисгармонии, социокультурного и этнического рассогласования, а также искаженной информационной среды. Таким образом, современная наркология признает полиэтиологичность или биопсихосоциальную природу заболеваний, связанных с зависимостью.

В связи с этим в организацию оказания наркологической помощи ВИЧ-инфицированным больным должно входить не только решение медицинских задач, но и, прежде всего, создание системного подхода, учитывающего как медицинские, так и психологические, социокультурные и информационные аспекты лечения и коррекции индивидуального психического дизонтогенеза у больных наркологического профиля.

Одновременно с этим необходимо учитывать, что у большинства больных в случае формирования ремиссии и остановки болезненного процесса остается сумма предрасполагающих факторов, то есть сохраняется патологическое состояние, что диктует необходимость длительного медицинского наблюдения и противорецидивного лечения, с одной стороны, и психологической и социокультурной реабилитации — с другой. При лечении больных с наркозависимостью и ВИЧ-инфекцией должны быть скоординированы работы служб четырех направлений: инфекционист, нарколог, психолог и специалист по социальной работе.

Технологическая цепочка вышеописанного процесса выглядит следующим образом.

В день обращения больного в наркологический стационар в приемном отделении с ним общаются врач-психиатр-нарколог и психолог. Данная беседа способствует выявлению факторов, влияющих на исход лечения: выявляются убеждения больного относительно процесса лечения, своей болезни и будущего; проводится краткое информирование о течении и симптомах болезни; формируются краткосрочные и долгосрочные цели. Далее больной поступает в линейное отделение, где повторно, но более подробно общается с врачом-психиатром-наркологом и психологом. Собираются сведения из анамнеза жизни, анамнеза болезни, где расставляются акценты на следующую информацию: перечень потребляемых психоактивных веществ и их комбинаций, возраст начала потребления каждого из этих веществ; активность потребления в течение жизни; изменение действия психоактивных веществ со временем; изменение толерантности, передозировки и появление абстинентного синдрома; попытки отказа от психоактивных веществ; осложнения, связанные с потреблением психоактивных веществ (гепатиты, абсцессы и т. д.); характер и результаты предшествующих лечений. При беседе врачу стоит обращать внимание и на внешние признаки интоксикации и абстиненции во избежание осложнений от сочетания наркотиков и лекарств, так как наркозависимые часто обманывают врачей по поводу своего состояния на момент обращения. Данный этап условно называется этапом первичного консультирования.

Далее следует этап стабилизации психического состояния и физического здоровья, то есть купирование абстинентного синдрома. В структуре абстинентного синдрома выделяют следующие составляющие: алгический, вегетативный (генерализованный гипергидроз, подъем АД, тахикардия, слезотечение, частая зевота, диарея, тремор конечностей, отсутствие аппетита, учащенное дыхание), психопатологический (аффективные расстройства, патологическое влечение, поведенческие расстройства). Выраженность симптомов отмены оценивается с помощью визуально-аналоговых шкал боли и влечения к наркотику. Купирование абстинентного синдрома может длиться до 10 дней, при этом используются лекарства и дозы в соответствии со стандартами оказания наркологической помощи в Российской Федерации. После купирования абстинентного синдрома врач-инфекционист консультирует больного, что включает в себя оценку жалоб, визуальный осмотр, измерение массы тела. Целесообразно определение ИС и ВН в наркологических стационарах. Часто бывает, что больные последний раз обследовались несколько лет назад, а после купирования абстинентного синдрома на фоне актуализации влечения к наркотику они могут выписаться досрочно и снова выпасть из поля зрения врача-инфекциониста, так как будут употреблять психоактивные вещества.

Далее следует этап купирования психопатологических расстройств в постабстинентном состоянии. С зависимым больным заключается соглашение, больной подписывает контракт, то есть происходит стимуляция выхода больного на «субъект-субъектные» отношения, сознательное включение в процесс лечения. Врачом, психологом и социальным консультантом составляется индивидуальная программа лечения на основании психосоциальной истории,

которая корректируется по мере прохождения курса лечения, выявления новой значимой информации о больном, продвижения в лечебной программе. Исходя из концепции болезни зависимостей, пик психопатологических расстройств приходится на первые 14 суток после отмены психоактивных веществ. Следовательно, на этом этапе врач может снижать дозы лекарств; желателен переход от «больших» нейролептиков к атипичным в минимальных терапевтических дозировках, так как широко известно, что атипичные нейролептики менее токсичны и лучше воздействуют на негативную симптоматику — отсутствие критического отношения к болезни, отрицание болезни, «наркоманское мышление». Работа психолога на этом этапе заключается в следующем: исследовать убеждения больного; изменить убеждения, препятствующие выздоровлению; информировать о причинах возникновения, течения и симптомах болезни; дать эмпатическую поддержку; помочь справиться с негативными чувствами; способствовать формированию мотивации на длительную ремиссию; помочь в формировании ближайших и долгосрочных целей; диагностировать особенности познавательной сферы и выявить основные личностные черты, особенности межличностного взаимодействия; определить ведущие механизмы психологической защиты. Реализовать вышеперечисленное психолог может проведением информационных лекций, групповых занятий и индивидуальных консультаций с учетом данных психодиагностического обследования. Целью проведения информационных лекций является изменение у больного отношения к употреблению психоактивных веществ и формирование представления об употреблении как и о патологическом влечении, которым можно научиться управлять. Основные темы лекций: наркомания, алкоголизм — болезнь; природа зависимости; симптомы зависимости; формы психологической защиты у зависимых; нейробиологическая теория зависимости; негативные личностные характеристики; рецидивы (срывы) и стратегии их профилактики; психологические факторы формирования зависимости. Ориентируясь на выбор больного, в конце данного этапа оценивают успешность формирования приверженности. А выбор может быть как в пользу продолжения лечения с переходом на следующий этап (реабилитация), так и в пользу болезни — отказ от лечения, надежда на «самостоятельное воздержание» от приема наркотиков.

Таким образом, больные, прошедшие все этапы, в результате приобретают хорошее физическое самочувствие, полное представление о своей болезни, навыки и умения поддержания трезвого образа жизни. Однако переход в реальный мир повседневности после выписки из реабилитационного отделения ставит больного перед необходимостью решения новых для него задач и проблем, к чему он психологически может быть не готов. Такой разрыв между удовлетворительным самочувствием и психологической несостоятельностью может повлечь за собой бегство «обратно в болезнь» от жизненных трудностей. Целесообразно использовать пролонгированные антагонисты опиоидных рецепторов. Лекарственная форма налтрексона для внутримышечного введения один раз в месяц недавно одобрена для профилактики рецидивов у больных после программы лечения опиоидной зависимости. В таком случае появляется возможность регулярно наблюдать этих больных, так как они обращаются в наркологическое учреждение (стационар, дневной стационар или диспансер) для повторного введения препарата. В результате осуществляется регулярный мониторинг процесса АРТ. В этом контексте использование пролонгированного антагониста позволяет не только продлевать ремиссии, но и повысить эффективность АРТ путем усиления приверженности лечению. Применение пролонгированной инъекционной формы налтрексона не вызывает угнетения когнитивных функций, слабости, вялости, позволяет пациентам активно участвовать

в реабилитационном процессе при эффективном купировании патологического влечения, может применяться у ВИЧ-инфицированных пациентов, пациентов с гепатитами В и С, принимающих антиретровирусную терапию.

3. ПОСТКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Постконтактная профилактика (ПКП) представляет собой краткосрочный курс АРТ для снижения вероятности развития ВИЧ-инфекции после контакта с биологическими жидкостями, инфицированными ВИЧ.

Биологические жидкости, при контакте с которыми возможно заражение ВИЧ:

- кровь;
- сперма;
- влагалищные выделения;
- синовиальная жидкость;
- спинномозговая жидкость;
- плевральная жидкость;
- перикардальная жидкость;
- амниотическая жидкость;
- любые жидкости с примесью крови;
- содержащие ВИЧ культуры и культуральные среды.
-

Существуют следующие типы аварийных ситуаций, влекущие риск заражения ВИЧ:

- контакт с кровью или биологическими жидкостями, контаминированными ВИЧ, при выполнении профессиональных обязанностей (медицинский контакт);
- контакт с ВИЧ, не связанный с профессиональной деятельностью (незащищенный половой контакт с ВИЧ-инфицированным, использование нестерильных шприцев, случайные уколы иглами и т. д.).

По данным 23 исследований, представленных ВОЗ, в которых были проанализированы 6135 аварийных ситуаций, связанных с уколом инфицированной ВИЧ иглой, заражение ВИЧ-инфекцией документально установлено в 20 случаях, что составило 0,33 %. В то же время при попадании инфицированного биоматериала на слизистые оболочки (1143 случая) риск заражения ВИЧ составил 0,09 %. Не отмечено инфицирования при попадании контаминированного ВИЧ материала на неповрежденную кожу (2712 случаев) (Ann Intern Med 1990; 113:740).

Таблица 15. Риск передачи вируса при травмах острыми инструментами, контаминированными инфицированным материалом

Больной, с биоматериалом которого произошел контакт	Риск в расчете на один случай травмы острым инструментом, %
ВИЧ-инфицированный	0,3
Носитель HBsAg	1 — 6 *
Больной вирусным гепатитом В	22 — 31 *
Больной вирусным гепатитом С	1,9

* Для лиц, не вакцинированных против гепатита В.

Контакты невысокого риска — это контакты с небольшим количеством инфекционного материала, укол хирургической иглой, поверхностная царапина, а также контакты с кровью

больного, имеющего низкую ВН. К более рискованным относятся контакты с большим количеством инфекционного материала, ранения инструментами, на которых визуально обнаруживается кровь, особенно глубокие раны, уколы полыми иглами, попадание иглы непосредственно в артерию или вену и контакты с биологическими жидкостями больного, имеющего высокую ВН, обычно имеющую место в период острой ВИЧ-инфекции и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

При проведении ретроспективного анализа аварийных ситуаций среди медицинских работников, которые оказывали помощь ВИЧ-инфицированным больным, было выявлено, что наибольшее число пострадавших составляют средние медицинские работники, а также фельдшеры скорой помощи. Среди врачей наибольшее число аварийных ситуаций приходится на хирургов, акушеров-гинекологов, патологоанатомов.

ПКП ВИЧ-инфекции у медицинских работников включает в себя следующие этапы:

- оценка аварийной ситуации с определением риска заражения;
- проведение первичных профилактических мероприятий;
- назначение экстренной ПКП заражения ВИЧ АРП;
- диспансерное наблюдение за пострадавшим медицинским работником.

Оценка аварийной ситуации с определением риска заражения

Необходимо оценить произошедшую аварийную ситуацию по степени риска заражения ВИЧ на основании формы контакта, вида биологической жидкости, количества опасного материала, попавшего на слизистые, кожу и раневую поверхность.

При оказании медицинской помощи работники лечебного учреждения в большинстве случаев не знают ВИЧ-статус больного, поэтому при аварийной ситуации врач должен быстро и качественно установить наличие или отсутствие ВИЧ-инфекции у больного с помощью исследования крови на антитела к ВИЧ методом простых и быстрых тестов (экспресс-тестов), которые включены в состав аварийной аптечки «Анти-ВИЧ». Методом экспресс-тестирования на антитела к ВИЧ также обследуют контактировавшего медицинского работника, с обязательным параллельным исследованием образца крови на ВИЧ методом ИФА.

Несмотря на наличие ВИЧ-инфекции у больного, медицинские работники обязаны оказывать медицинскую помощь этой категории больных на общих основаниях (Федеральный закон от 30.03.1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)»).

Образцы плазмы (или сыворотки) человека, являющегося потенциальным источником заражения, и контактного лица передают для хранения в течение 12 месяцев в центр профилактики и борьбы со СПИДом субъекта Российской Федерации.

Обследование больного (как возможного источника заражения) осуществляется после получения добровольного информированного согласия на проведение исследования с проведением до- и послетестового консультирования.

Человека, являющегося потенциальным источником заражения, необходимо опросить о наличии у него в течение последних 3 месяцев симптомов острой ВИЧ-инфекции, употребления наркотиков, незащищенных сексуальных контактов, других опасных контактов с ВИЧ-инфицированным.

Если человек указывает на наличие у него положительных результатов тестирования на ВИЧ, выясняют, получал ли он АРТ, каковы у него последние показатели ВН и ИС, стадия ВИЧ-инфекции.

Человека, являющегося потенциальным источником заражения, необходимо также опросить о наличии вирусных гепатитов, заболеваний, передающихся половым путем, воспалительных заболеваний мочевых органов и половых путей, других заболеваний и протестировать на носительство вирусов гепатитов В и С.

Обследование больного и медицинского работника после контакта проводят как можно скорее, в первые часы.

Если пострадавший больной — женщина, необходимо провести тест на беременность и выяснить, не кормит ли она грудью ребёнка.

По каждому случаю аварийной ситуации проводят производственное расследование в соответствии с Постановлением Минтруда России от 24.10.2002 г. № 73 «Об утверждении форм документов, необходимых для расследования и учета несчастных случаев на производстве» и «Положением об особенностях расследования несчастных случаев на производстве в отдельных отраслях и организациях», а также в соответствии с нормативными документами Роспотребнадзора и Минздрава России.

Все обстоятельства аварийной ситуации должны быть зафиксированы в журнале учёта аварийных ситуаций с указанием даты и времени, места, характера повреждений и первичных профилактических мероприятий. Запись, сделанная в журнале, заверяется заведующим отделением лечебного учреждения (подстанции) или другим ответственным лицом, его замещающим. Составляется акт о несчастном случае на производстве по форме Н-1 в трех экземплярах. В индивидуальную медицинскую карту сотрудника вносят запись об аварийной ситуации с указанием проведенных профилактических мероприятий.

Проведение первичных профилактических мероприятий на рабочем месте

При возникновении аварийной ситуации на рабочем месте медицинский работник обязан незамедлительно провести комплекс мероприятий по предотвращению заражения ВИЧ-инфекцией (в соответствии с действующими нормативными документами):

- в случае порезов и уколов немедленно снять перчатки, вымыть руки с мылом под проточной водой, обработать руки 70 % раствором этилового спирта, смазать ранку 5 % спиртовым раствором йода;
- при попадании крови или других биологических жидкостей больного на кожные покровы это место обрабатывают 70 % раствором этилового спирта, обмывают водой с мылом и повторно обрабатывают 70 % раствором этилового спирта;
- при попадании крови и других биологических жидкостей больного на слизистую глаз, носа и рта ротовую полость промывают большим количеством воды и прополаскивают 70 % раствором этилового спирта, слизистую оболочку носа и глаз обильно промывают водой (не тереть);
- при попадании крови и других биологических жидкостей больного на халат, одежду снимают рабочую одежду и погружают её в дезинфицирующий раствор или в бикс (бак) для автоклавирования.

Назначение экстренной ПКП заражения ВИЧ антиретровирусными препаратами

Оптимальный прием АРП должен быть начат в течение первых двух часов после аварии, но не позднее 72 часов. Медикаментозная профилактика должна проводиться под контролем специалистов региональных центров профилактики и борьбы со СПИДом, которые оценивают степень риска инфицирования ВИЧ и назначают необходимую схему АРТ.

Все лечебные учреждения должны быть обеспечены или иметь при необходимости доступ к экспресс-тестам на ВИЧ и АРП. Запас АРП должен храниться в любом лечебном учреждении по выбору органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, но с таким расчетом, чтобы обследование и лечение могло быть организовано в течение 2 часов после аварийной ситуации. В уполномоченном лечебном учреждении должны быть определены специалист, ответственный за хранение АРП, и место их хранения с доступом в том числе в ночное время, выходные и праздничные дни.

Диспансерное наблюдение за пострадавшим медицинским работником

Медицинский работник или лицо, пострадавшее при аварийной ситуации, после аварийного контакта с источником заражения должен наблюдаться в течение 12 месяцев с контрольными сроками повторного тестирования на ВИЧ, вирусы гепатитов В и С через 3, 6 и 12 месяцев после контакта. Пострадавшему рекомендуют до конца срока наблюдения использовать презервативы, отказаться от донорства, принять меры по предупреждению наступления беременности, отказаться от кормления грудью.

Риск передачи ВИЧ-инфекции может быть связан не только с профессиональной деятельностью, но и со случаями незащищенного полового контакта с ВИЧ-инфицированным, а также использования общих игл для введения наркотических веществ.

Таблица 16. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при проникновении инфицированного биоматериала под кожу

Контакт	ВИЧ-статус больного, с биологической жидкостью которого произошел контакт		
	Инфицирован ВИЧ, низкий риск*	Инфицирован ВИЧ, высокий риск*	ВИЧ-статус неизвестен
Незначительный: игла небольшого диаметра, в вену или артерию не вводилась, поверхностный укол	ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	Обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами**
Значительный: игла с большим диаметром отверстия, глубокий укол, видимая кровь на инструменте, травма иглой, которой делали инъекцию в артерию или вену больного	ПКП тремя препаратами	ПКП тремя препаратами	Обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами**

* Низкий риск: бессимптомная ВИЧ-инфекция или ВН < 1500 копий / мл. Высокий риск: симптоматическая ВИЧ-инфекция, СПИД, острая сероконверсия и высокая ВН.

** Рассмотреть возможность ПКП двумя препаратами, если больной, с биологической жидкостью которого произошел контакт, принадлежит к группе высокого риска по ВИЧ-инфекции или если был контакт с биоматериалом от неизвестного больного, но вероятность наличия ВИЧ в биоматериале высока.

Таблица 17. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при попадании инфицированного биоматериала на слизистые оболочки или поврежденную кожу

Контакт	ВИЧ-статус больного, с биологической жидкостью которого произошел контакт		
	Инфицирован ВИЧ, низкий риск*	Инфицирован ВИЧ, высокий риск*	ВИЧ-статус неизвестен
Незначительный: небольшой объем (капли)	Можно назначить ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	Обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами**
Значительный: большой объем (капли)	ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	Обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами**

* Низкий риск: бессимптомная ВИЧ-инфекция или $VH < 1500$ копий / мл. Высокий риск: симптоматическая ВИЧ-инфекция, СПИД, острая сероконверсия и высокая VH .

** Рассмотреть возможность ПКП двумя препаратами, если больной, с биологической жидкостью которого произошел контакт, принадлежит к группе высокого риска по ВИЧ-инфекции или если был контакт с биоматериалом от неизвестного больного, но вероятность наличия ВИЧ в биоматериале высока.

С целью достижения максимальной эффективности можно рекомендовать ПКП медицинским работникам во всех случаях по схемам тритерапии: LPV / r 200 / 50 мг 2 таб. 2 раза в день с интервалом 12 часов, ZDV / 3ТС 300 / 150 мг 1 таб. 2 раза в день с интервалом 12 часов (или TDF / FTC 300 / 200 мг 1 раз в сут) в течение 30 дней, начать как можно раньше, но не позднее 72 часов с момента аварийной ситуации.

Решение о проведении ПКП в рискованных случаях, не связанных с медицинской деятельностью, принимают специалисты центров профилактики и борьбы со СПИДом или врачи-инфекционисты. При принятии решения учитываются: форма контакта, степень риска ВИЧ-инфицирования, ВИЧ-статус партнеров, число контактов, а также время, прошедшее с момента последнего рискованного контакта. Кроме того, учитывается состояние здоровья партнеров (наличие хронических соматических, инфекционных болезней). ПКП должна проводиться под обязательным контролем врача-инфекциониста.

4. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

При проведении медико-социальной экспертизы ВИЧ-инфицированных больных учитывают выраженность клинических признаков заболевания (стадию ВИЧ-инфекции). Социальные причины — невозможность дальнейшего выполнения работы (например, хирург, стоматолог, акушер-гинеколог, реаниматолог, медицинский персонал, производящий парентеральные манипуляции, работники станций переливания крови и заводов биомедицинских препаратов, в профессиональные обязанности которых входит приготовление препаратов для парентерального введения) — являются основанием для определения стойкой утраты трудоспособности. В случае невозможности профессиональной переориентации указанных лиц может быть оформлена III группа инвалидности.

Вопросы временной нетрудоспособности решают строго индивидуально, на основании тяжести и продолжительности различных клинических признаков, руководствуясь «Инструкцией о правилах экспертизы временной нетрудоспособности для застрахованных лиц» с последующими дополнениями и исправлениями.

Для определения степени стойкой утраты трудоспособности больных ВИЧ-инфекцией используют индекс Карновского.

- Если индекс Карновского составляет 90 — 100 %, то активность больного полностью сохранена. Способность больного к напряженной физической работе ограничена (может выполнять легкую работу) при значении индекса 70 — 80 %.
- Если индекс Карновского не превышает 30 — 60 %, то больной способен передвигаться и ухаживать за собой, но не может работать (лежит или сидит менее 50 % времени бодрствования).
- Если индекс Карновского составляет 30 — 40 %, способность больного ухаживать за собой ограничена, больной лежит или сидит более 50 % времени бодрствования.
- Если индекс Карновского не превышает 10 — 20 %, больной полностью обездвижен и не может ухаживать за собой.

В течение стадии первичных клинических проявлений ВИЧ-инфекции (стадии 2 и 3) трудоспособность больных полностью сохранена (индекс Карновского 90 — 100 %).

На стадии вторичных заболеваний (стадия 4А) трудоспособность больных также сохранена полностью (индекс Карновского 90 — 100 %). Вместе с тем у некоторых больных отмечают развитие стойких астенических расстройств и формирование психоорганического синдрома; это приводит к снижению способности к трудовой деятельности в полном объеме (индекс Карновского 70 — 80 %). В таком случае, учитывая характер профессиональной деятельности, рекомендуют оформить больному III группу инвалидности.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции (стадия 4Б) отмечается учащение рецидивов вторичных заболеваний и возникает необходимость в госпитализации (неоднократной) большинства больных, что приводит к стойкой утрате трудоспособности (индекс Карновского 50 — 80 %). В таком случае больного переводят на II или III группу инвалидности. Исключение составляют стойкие поражения периферической нервной системы с выраженными нарушениями двигательных функций (индекс Карновского 10 — 40 %). Больному оформляют I группу инвалидности.

На стадии вторичных заболеваний (стадия 4В) у всех больных обнаруживают стойкое нарушение трудоспособности (индекс Карновского 10 — 50 %). В зависимости от характера и тяжести поражений рекомендуют устанавливать I или II группу инвалидности.

5. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Согласно действующему законодательству Российской Федерации, больные имеют право на доступное медицинское обследование, выполняемое для обнаружения ВИЧ-инфекции, на получение медицинской помощи в соответствии с «Программой государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи» и на бесплатные медикаменты. С целью организации медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией, увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни, а также для проведения противоэпидемических мероприятий необходимо обеспечить максимальный охват диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных больных.

Все обследования ВИЧ-инфицированного больного выполняют только после получения добровольного информированного согласия. Рекомендуют активно приглашать ВИЧ-инфицированных больных на периодические обследования, но при этом нельзя нарушать права людей на отказ от обследования и лечения. Больной также имеет право на выбор медицинского учреждения.

Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных больных осуществляют в амбулаторно-поликлинических условиях по месту проживания либо в лечебно-профилактических учреждениях (для постоянного оказания медицинской помощи больному прикрепляют, например, к поликлинике или госпиталю).

При постановке ВИЧ-инфицированного больного на диспансерный учёт необходимо ознакомить его с алгоритмом и целью диспансерного наблюдения, графиком посещения лечащего врача и узких специалистов, возможностью выполнения лабораторных и инструментальных исследований. При этом необходимо согласие больного на проведение диспансерного наблюдения (или отказ от медицинской помощи) в письменном виде.

Мероприятия, проводимые при первичном обследовании

- Осмотр лечащим врачом (консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное исследование).
- Регистрация вторичных заболеваний, их динамики и течения.
- Регистрация сопутствующих заболеваний.
- Оценка качества жизни больного (по шкале Карновского).
- Рентгенография органов грудной клетки (если исследование не выполняли в течение последних 6 месяцев).
- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа) и почек.
- ЭКГ.
- Консультация офтальмолога (исследуют глазное дно).
- Консультация оториноларинголога (исследуют остроту слуха и вестибулярную функцию).
- Консультация невропатолога.
- Консультация стоматолога.
- Консультация гинеколога (для женщин).
- Исследование сыворотки или плазмы на антитела к ВИЧ с помощью стандартных лабораторных технологий, разрешенных к применению в Российской Федерации.

- Общий анализ крови (гемоглобин и гематокрит; тромбоциты, эритроциты и лейкоциты; лейкоцитарная формула; СОЭ).
- Биохимический анализ крови (креатинин и мочевины; активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, КФК, амилазы или липазы; билирубин и его фракции; глюкоза, общий белок и фракции).
- Общий анализ мочи.
- Определение маркеров вирусных гепатитов В, С, дельта.
- Серологический анализ — для обнаружения маркеров сифилиса, антител к цитомегаловирусу, токсоплазме, вирусу простого герпеса, *P. Jirovecii*.
- Исследование кала на яйца глистов и простейших; посев для диагностики сальмонеллеза.
- Проба с туберкулином.
- ИС.
- ВН.

Повторные плановые обследования проводят для своевременного выявления показаний к назначению АРТ (или для её коррекции). Объем планового повторного обследования зависит от стадии болезни и уровня лимфоцитов CD4⁺.

Сроки проведения первичных и повторных осмотров осуществляются согласно «Стандарту специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», утвержденному Приказом Минздрава России от 09.11.2012 г. № 758н и «Стандарту первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)», утвержденному Приказом Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1511н.

Консультации узких специалистов (стоматолога, офтальмолога, невролога) рекомендуют проводить раз в полгода, осмотр другими специалистами — по показаниям.

Внеплановые обследования необходимо проводить при обнаружении любых признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции или при развитии сопутствующих заболеваний. По решению лечащего врача выполняют дополнительные исследования.

6. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В Российской Федерации Федеральным законом от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» закреплены принципы:

- бесплатного лекарственного обеспечения больных ВИЧ-инфекцией в амбулаторных условиях (п. 1 ст. 4 Федерального закона № 38-ФЗ);
- запрета дискриминации при оказании медицинской помощи в специализированных и неспециализированных медицинских организациях в равной степени частной и государственной систем здравоохранения (ст. 14 Федерального закона № 38-ФЗ).

С принятием Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь и лекарственное обеспечение осуществляются в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи по профилю соответствующего заболевания.

Применительно к ВИЧ-инфекции действуют следующие документы.

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утвержден Приказом Минздрава России от 08.11.2012 г. № 689н).
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (утвержден Приказом Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н).
- Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утвержден Приказом Минздрава России от 09.11.2012 г. № 758н).
- Стандарт первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утвержден Приказом Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1511н).

Стандартами оказания медицинской помощи определены усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной ВОЗ.

С 01 июля 2013 года вступили в силу новые правила по порядку назначения и выписывания рецептурных бланков на лекарственные препараты, в частности АРП. Новые правила закреплены соответствующими приказами Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1175н и № 1181н. Данными приказами утверждены соответствующие формы рецептурных бланков, а также порядки их оформления, учета и хранения.

7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3TC	ламивудин
ABC	абакавир
Anti-HBcor	антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
ATV	атазанавир
BOC	боцепревир
CCR5	С-С рецептор хемокина 5 (<i>англ.</i> C-C Chemokine Receptor type 5)
CD	кластер дифференцировки (<i>англ.</i> Cluster of Differentiation)
ddI	диданозин
DRV	дарунавир
d4T	ставудин
EACS	Европейское клиническое общество по СПИДу (The European AIDS Clinical Society)
EFV	эфавиренз
EMBASE	биомедицинская и фармакологическая база данных опубликованной литературы, созданная Elsevier (Excerpta Medica dataBASE)
ENF	энфувиртид
ETR	этравирин
FPV	фосампренавир
FTC	эмтрицитабин
HBeAg	оболочечный антиген вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HIV	вирус иммунодефицита человека
HLA	главный комплекс гистосовместимости человека (<i>англ.</i> Human Leucocyte Antigens)
HLA-B*5701	аллель 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека
ICAM	молекулы межклеточной адгезии (<i>англ.</i> InterCellular Adhesion Molecules)
IDV	индинавир
IFN	интерферон
LDT	телбивудин
IGRA-<i>mecm</i>	метод анализа индукции интерферона γ антигенами МБТ (<i>англ.</i> Interferon Gamma Release Assay)
LPV	лопинавир
MEDLINE	библиографическая база статей по медицинским наукам, созданная Национальной медицинской библиотекой США
METAVIR	шкала оценки гистологической активности и стадии фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени
MVC	маравирук
NVP	невирапин
NFV	нелфинавир
Peg-IFN	пегилированный интерферон
RAL	ралтегравир
RBV	рибавирин
RPV	рилпивирин
RTV	ритонавир
r	ритонавир-бустер
SQV	саквинавир
TDF	тенофовир
TPV	типранавир
TVR	телапревир

sICAM	растворимые межклеточные молекулы адгезии (<i>англ.</i> soluble InterCellular Adhesion Molecules)
SMV	симепревир
ZDV	зидовудин
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АР	антагонисты рецепторов CCR5
АРП	антиретровирусный(е) препарат(ы)
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВГА	вирус гепатита А
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСВИС	воспалительный синдром восстановления иммунной системы
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБ	иммунный блот
ИИ	ингибиторы интегразы
ИМ	инфаркт миокарда
ИП	ингибиторы протеазы
ИС	ингибиторы слияния (фузии)
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
КФД	комбинация фиксированных доз
КФК	креатинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МБТ	микобактерии туберкулёза
МПК	минеральная плотность костной ткани
МРТ	магнитно-резонансная томография
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НТМБ	нетуберкулёзные микобактерии
ПКП	постконтактная профилактика
ПТП	противотуберкулёзные препараты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РГЗТ	реакция гиперчувствительности замедленного типа
РНК	рибонуклеиновая кислота
СД	сахарный диабет
СМЖ	спинномозговая жидкость
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ССД	синдром Стивенса—Джонсона
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности
ТМП / СМК	триметоприм / сульфаметоксазол
ТЭН	токсический эпидермальный некролиз
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГВ	хронический гепатит В

<i>ХГС</i>	хронический гепатит С
<i>ЦМВ</i>	цитомегаловирус, цитомегаловирусный
<i>ЦНС</i>	центральная нервная система
<i>ЭКГ</i>	электрокардиография