

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра инфекционных болезней

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

для студентов, обучающихся по специальности
32.05.01 Медико-профилактическое дело (специалитет).

Владикавказ, 2020

УДК 616.98
ББК 55.145

Гуриева З.С.
ВИЧ-инфекция - 2020-46стр.

В учебном пособии представлены современные аспекты этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции.

УДК 616.98
ББК 55.145

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Плахтий Л.Я.- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

Кусова А.Р.- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

Утверждено и рекомендовано к печати Центральным координационным учебно-методическим советом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (протокол от 06.07.2020 №6)

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 2020

Гуриева З.С. 2020

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АЗТ - Азидотимидин (Тимазид, Ретровир, Зидовудин)
БИ - Бессимптомная ВИЧ-инфекция
ВГВ - Вирусный гепатит В
ВГС - Вирусный гепатит С
ВИЧ Вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-инфекция - Заболевание, вызываемое ВИЧ
ВПГ - Вирус простого герпеса
га (gp) - Гликопротеины
ИБ - Иммуный блоттинг
ИБС - Ишемическая болезнь сердца
ИП - Ингибиторы протеазы
ИФА - Иммуноферментный анализ
ПГЛ - Персистирующая генерализованная лимфоаденопатия
НИОТ - Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ - Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПЦР (PCR) - Полимеразная цепная реакция
СПИД - Синдром приобретенного иммунного дефицита
Ф-АЗТ - Фосфазид (Никавир)
ЦМВ - Цитомегаловирус
ЗТС - Ламивудин(Эпивир)
АВС - Абакавир (Зиаген)
bDNA - Реакция «Разветвление ДНК»
СМВ - Комбивир (AZT+ЗТС)
ddC - Зальцитабин (Хивид)
ddl - Диданозин (Видекс)
d4Т - Ставудин (Зерит)
EFV - Ифавиренц (Efavirenz)
FTV - Фортоваза
IDV - Индинавир (Криксиван)
NASBA - Реакция «Аmplификация на основе полного генома»
NFB - Нельфинавир (Вирасепт)
NVP - Невирапин (Вирамун)
p24Ag - Антиген ВИЧ - p24
RT PCR - Реакция «Обратная трнскрипция - ПЦР»
RTV - Ритонавир (Норвир)
SQV - Саквинавир (Инвираза, Фортоваза)

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция — длительно текущая инфекционная болезнь, развивающаяся в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). При ВИЧ-инфекции прогрессирует поражение иммунной системы, приводящее к состоянию, известному под названием «синдром приобретенного иммунного дефицита» (СПИД), при котором у больного развиваются «оппортунистические заболевания»: тяжелые формы инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, и некоторые онкологические заболевания.

Впервые новая инфекция (в своей заключительной стадии) была официально зарегистрирована Центром по контролю за заболеваниями США (CDC) в 1981 году, когда стали поступать сообщения о молодых гомосексуалистах, заболевших пневмоцистной пневмонией или саркомой Капоши. В обеих группах при обследовании выявлялось выраженное угнетение системы иммунитета. В дальнейшем выяснилось, что случаи СПИДа обнаружены у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно; проституток; людей страдающих гемофилией и получающих заместительную терапию препаратами, полученными из крови доноров, лиц, получивших переливание донорской крови; детей, рожденных от матерей из какой-либо группы риска; сексуальных партнеров больных СПИДом. В 1983 году практически одновременно от больных СПИДом во Франции группой профессора Л. Монтанье (Парижский институт Пастера), а в США группой профессора Р. Гало (Национальный институт рака) были выделены два идентичных возбудителя: вирус, ассоциированный с лимфаденопатией (LAV), и человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус III типа (HTLV-III), соответственно. С тех пор возбудителя называют вирусом иммунодефицита человека, а заболевание - ВИЧ-инфекцией.

В нашей стране первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина СССР был описан В.В. Покровским и соавт. В 1986 году, а первый случай смерти от СПИДа- А.Г. Рахмановой и соавт. в 1989 году.

Зараженный человек остается источником инфекции пожизненно. ВИЧ-инфекция без лечения прогрессирует в течение 3-20 лет и заканчивается гибелью зараженного лица.

Разнообразие клинических проявлений ВИЧ-инфекции и возникающих на ее фоне оппортунистических заболеваний, длительное течение болезни и плохой прогноз, высокая стоимость диагностических и лекарственных препаратов требуют оптимизации методов диагностики и лечения на территории Российской Федерации.

I. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Этиология. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) принадлежит к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Выделяют два типа вируса, отличающиеся структурой генома и серологическими характеристиками: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Типы ВИЧ подразделяются на субтипы, обозначаемые латинскими буквами.

ВИЧ-1 - основной возбудитель пандемии ВИЧ-инфекции и СПИДа; его

выделяют в Северной и Южной Америке, Европе и Азии.

ВИЧ-2 - не так широко распространен. Впервые выделен из крови выходцев из Гвинеи-Бисау с подтвержденным диагнозом СПИД, не имеющих в крови ВИЧ-1. В эволюционном плане он родственен ВИЧ-1. Его выделяют преимущественно в Западной Африке.

ВИЧ чрезвычайно чувствителен к внешним воздействиям, гибнет под действием всех известных дезинфектантов. Нагревание до 56°C резко снижает инфекционность вируса, при нагревании до 70-80 °С он инактивируется через 10 мин. Вирионы чувствительны к действию 70% этилового спирта (инактивируются через 1 мин), 0,5% раствора гипохлорида натрия, 1% раствора глутаральдегида. Вирус относительно устойчив к ионизирующей радиации, ультрафиолетовому облучению и замораживанию при минус 70 °С. Однако имеются данные о возможности сохранения возбудителя во внешней среде в течении нескольких дней в высушенном состоянии, особенно в крови и сперме.

Хотя ВИЧ обнаруживается в организме кровососущих насекомых, эпидемиологического значения этот феномен не имеет, так как передачи ВИЧ с укусами этих насекомых не наблюдается.

Эпидемиология. ВИЧ-инфекция распространена повсеместно и зарегистрирована почти во всех странах мира. Чаще обнаруживается в крупных населенных пунктах и среди угрожаемых (уязвимых) контингентов населения, к которым принадлежат лица, вводящие наркотики внутривенно; мужчины, вступающие в половые связи с мужчинами; лица, часто меняющие половых партнеров. Однако отмечается ее неравномерное распределение по континентам и странам. Можно условно выделить регионы с высокой (Центральная и Южная Африка, Латинская Америка, Южная Азия), средней (Северная Америка, Юго-Западная и Восточная Европа, Австралия) и низкой (Северная Африка, Северная Европа, Северная Азия) интенсивностью циркуляции возбудителя. Благодаря особенностям передачи ВИЧ-инфекция поражает преимущественно лиц молодого возраста. В случае преобладания на территории зараженных ВИЧ мужчин гомосексуалистов или наркоманов среди зараженных лиц количественно преобладают мужчины. При вовлечении в эпидемический процесс гетеросексуального населения соотношение полов среди зараженных контингентов выравнивается.

Последние данные показывают, что причиной невосприимчивости к заражению ВИЧ могут быть специфические IgA, обнаруживаемые на слизистых оболочках половых органов. Люди, заразившиеся в возрасте старше 35 лет, заболевают СПИДом в два раза быстрее, чем инфицированные в более молодом возрасте.

Источник ВИЧ - зараженный человек во всех стадиях заболевания. Наиболее вероятна передача ВИЧ от человека, находящегося в конце инкубационного периода, в периоде первичных проявлений и в поздней стадии инфекции, когда концентрация вируса достигает максимума, но вирус в крови мало нейтрализуется антителами.

Пути передачи ВИЧ. Вирус содержится в большой концентрации не только в крови, но и в первую очередь в сперме, а также в менструальных вы-

делениях и вагинальном (цервикальном) секрете. Кроме того, ВИЧ обнаруживается в грудном молоке, слюне, слезной и спинномозговой жидкостях, в биоптатах различных тканей, поте, моче, бронхиальной жидкости, кале. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют кровь, сперма и вагинальный секрет, имеющие достаточную для заражения дозу инфекта. Ведущее значение в передаче ВИЧ имеет контактный механизм передачи возбудителя. Он включает половой и гемоконтактный (трансфузионный, парентеральный и при контакте с кровью, в том числе во время прохождения ребенка по родовым путям и при грудном вскармливании) пути передачи вируса. В любом случае, помимо наличия достаточной концентрации возбудителя в биологическом материале, необходимо его попадание во внутренние среды организма.

Половой путь передачи вируса реализуется при контактах, которые сопровождаются микро- и макроповреждениями, а также механическим втиранием инфекционного материала. В этой связи, большое значение придается наличию воспалительных заболеваний половых органов, которые значительно повышают уровень передачи ВИЧ-инфекции в обоих направлениях.

Особенно интенсивная передача ВИЧ наблюдается при гомосексуальных половых контактах. При этом риск заражения пассивного гомосексуалиста в 3-4 раза больше, чем активного.

Гемоконтактный путь передачи реализуется при переливании крови и некоторых ее препаратов, повторном использовании инфицированного медицинского инструментария, в том числе шприцев и игл. Чаще всего это происходит у наркоманов при внутривенном введении наркотических препаратов одними и теми же шприцами и иглами, либо при применении общего оборудования для использования наркотика, либо при употреблении уже заведомо инфицированного наркотического средства (добавления инфицированной крови на этапе приготовления наркотика). В настоящее время это глобальная проблема для России, поскольку наркотический контакт является важным фактором риска заражения ВИЧ-инфекцией в стране.

Что касается профессионального заражения ВИЧ медицинского персонала, то в целом риск их инфицирования при половых контактах или употреблении наркотиков гораздо выше, чем при профессиональной деятельности. Считается, что заражение медицинских работников при профессиональном контакте с ВИЧ-инфицированным пациентом и его биологическими материалами (в первую очередь уколы и порезы) в среднем происходит лишь в 1 из 200-300 таких случаев.

Другим, не менее значимым, является вертикальный механизм передачи возбудителя, который реализуется в организме беременной женщины, когда плод заражается в матке (трансплацентарный путь). Среди детей, родившихся от инфицированных матерей или вскармливавшихся ими, инфицированы 25-30%. Возможно заражение ребенка во время родов и через женское молоко.

Бытовая передача вируса при обычном общении людей не установлена. ВИЧ не передается через воздух, питьевую воду и пищевые продукты.

Патогенез. ВИЧ циркулирует во внутренних жидкостях организма инфицированного человека в виде вирусной частицы -вириона, содержащего **РНК**

вируса. После присоединения вириона ВИЧ к рецепторам «CD4», находящимся на клетках иммунной системы человека, РНК ВИЧ проникает в клетку, где под действием фермента «обратной транскриптазы» вируса происходит образование ДНК ВИЧ с последующим внедрением ее в геном клетки, в результате чего клетка начинает продуцировать новые вирусные частицы, содержащие РНК ВИЧ. Сборка новых вирусных частиц и разделение вирусных белков, синтезированных клеткой, происходит при участии другого фермента ВИЧ — «протеазы». Образовавшиеся вирусные частицы атакуют новые клетки, вызывая их гибель и нарушая их взаимодействие с другими клетками, что ведет к прогрессирующим нарушениям иммунитета. Большое количество циркулирующих в крови вирусных частиц определяет вероятность быстрого снижения количества иммунных клеток: На основании четкой связи прогрессирования заболевания со снижением у больного количества CD4-клеток считается, что уменьшение количества этих клеток является главной особенностью патогенеза заболевания. Нарушается также и функция лимфоцитов хелперов-индукторов, приводящая к спонтанной активации В-клеток и развитию поликлональной гипергаммаглобулинемии за счет продукции неспецифических иммуноглобулинов; как следствие повышается концентрация циркулирующих иммунных комплексов. В результате сдвигов иммунитета снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и неоплазмам. Кроме того, за счет прямого цитопатического действия вируса или в результате опосредованного действия (аутоиммунные механизмы) возможно поражение клеток нервной системы, различных клеток системы крови, сердечно-сосудистой, нервно-мышечной, эндокринной и других систем. На патологические и адаптивные процессы, обусловленные действием ВИЧ, накладывается широкий спектр процессов, вызываемых развившимися на фоне прогрессирующего иммунодефицита вторичными заболеваниями. Все это обуславливает полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики.

Клиническое течение ВИЧ-инфекции. После инкубационного периода, длящегося от 2 недель до 6 и более месяцев, в 50-70% случаев наступает длящийся от нескольких дней до 2 месяцев период первичных клинических проявлений в виде лихорадочного состояния, которое может сопровождаться увеличением лимфоузлов, стоматитом, пятнистой сыпью, фарингитом, диареей, увеличением селезенки, иногда явлениями энцефалита. Во многих случаях может наблюдаться стертая или малосимптомная начало заболевания, однако у большинства зараженных ВИЧ к 6 месяцам от момента инфицирования появляются антитела к ВИЧ.

Ранние клинические проявления ВИЧ-инфекции, за исключением увеличения лимфоузлов, проходят, и затем в течение нескольких лет у зараженных лиц нет других клинических признаков ВИЧ-инфекции.

В этот период сохраняется активность ВИЧ и происходит медленное снижение количества CD4-клеток. Когда защитные силы организма достаточно ослабевают, у пациента начинают возникать разнообразные оппортунистические заболевания, выраженность которых в дальнейшем нарастает по мере снижения количества CD4-клеток. При значительном снижении количества

этих клеток развивающиеся оппортунистические поражения приобретают угрожающий для жизни характер, и при отсутствии адекватного лечения больной погибает.

Кроме соматических поражений у больных ВИЧ-инфекцией развиваются нейropsychические изменения, связанные с известием о заражении вирусом, грозящем крушением жизненных планов (заразность для половых партнеров, возможная социальная отверженность, развитие смертельного заболевания), и позднее - с появлением клинических признаков различных поражений.

Прогноз. Средняя продолжительность заболевания от момента заражения ВИЧ-1 до гибели составляет 11 лет. Некоторые больные погибают значительно раньше, отдельные переживают 15 и более лет.

При заражении ВИЧ-2 заболевание прогрессирует несколько медленнее. Своевременно и правильно организованное лечение может на несколько лет увеличить продолжительность жизни инфицированных лиц, а также улучшить качество их жизни.

Социально-экономические последствия ВИЧ-инфекции. При значительном распространении ВИЧ-инфекции она может играть существенную роль в заболеваемости и смертности населения. Организация медицинской помощи заболевшим требует значительных затрат на диагностику и лечение, поэтому наиболее важными элементами противодействия эпидемии являются профилактические и противоэпидемические мероприятия.

II. Российская классификация ВИЧ-инфекции (В.И. Покровский, 2001 г.)

1. Стадия инкубации

2. Стадия первичных проявлений

Варианты течения:

А. Бессимптомная

Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.

В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Латентная стадия

4. Стадия вторичных заболеваний

4. А. Потеря веса менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.

Фазы: Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

4Б. Потеря веса более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.

Фазы: Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). Ремиссия (спонтанная, после

ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

4В. Кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; внелегочный туберкулез; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Фазы: Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия

Международная Классификация ВИЧ-инфекции (Центр по контролю за заболеваниями (CDC) США, Атланта, 1993г.) помимо клинических проявлений предлагает в качестве одного из самых объективных критериев состояния иммунной системы, определяющего течение ВИЧ-инфекции, использовать уровень CD4 + в периферической крови больного.

Таблица 1

Классификация CDC для взрослых (США, 1993)

Уровень CD 4+ абс. число в мкл. в (%)	А	В	С
	Бессимптомная (первичная ВИЧ- инфекция)	Манифестная (ни А, ни С0)	СПИД- индикаторные заболевания
>500(>28)	А1	В1	С1
200-500 (14-28)	А2	В2	С2
<200(<14)	А3	В3	С3

Стадии А3, В3, С1, С2, С3 являются стадиями СПИДа

III. ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Диагностика ВИЧ-инфекции осуществляется путем комплексной оценки эпидемиологических данных результатов клинического обследования и лабораторных исследований.

Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа: установление собственно диагноза ВИЧ-инфекции, то есть определение состояния инфицирования ВИЧ, и установление развернутого клинического диагноза, то есть определение стадии, характера течения ВИЧ-инфекции и прогноза заболевания.

Констатация состояния инфицирования **ВИЧ** имеет значение для проведения противоэпидемических мероприятий, ведет к важным правовым последствиям. От своевременного установления состояния инфицирования ВИЧ или подозрения на заражение зависит успех проведения последующих противоэпи-

демических мероприятий, например, предупреждение передачи ВИЧ через донорскую кровь.

Определение клинического диагноза ВИЧ-инфекции проводится, в основном, с целью оказания пациенту медицинской помощи.

Проведению диагностики ВИЧ-инфекции должно предшествовать консультирование обследуемого, которое играет одновременно и терапевтическое и противоэпидемическое значение. Консультация психологически подготавливает пациента к сообщению о диагнозе ВИЧ-инфекции, способствует улучшению последующего взаимопонимания больного с медицинским персоналом и имеет большое значение для предупреждения возможного дальнейшего распространения ВИЧ.

1. Эпидемиологические критерии обоснования диагноза ВИЧ-инфекции

Первым этапом диагностики ВИЧ-инфекции является сбор эпидемиологического анамнеза и других эпидемиологических данных об обследуемом пациенте. Отсутствие эпидемиологических данных может существенно затруднить диагностику ВИЧ-инфекции и препятствовать проведению противоэпидемических мероприятий.

Эпидемиологические критерии иногда могут быть решающими в постановке диагноза ВИЧ-инфекции, но могут иметь и вспомогательное значение. Критерием высокой вероятности инфицирования является обнаружение у обследуемого лица таких факторов риска заражения, как переливание донорской крови, полученной от ВИЧ-инфицированного лица, рождение обследуемой женщиной ВИЧ-инфицированного ребенка. Велика вероятность инфицирования в случае рождения обследуемого от ВИЧ-инфицированной матери, полового контакта с ВИЧ-инфицированным лицом, совместного парентерального приема наркотиков с ВИЧ-инфицированным лицом. Определенный риск заражения обнаруживается при достоверных парентеральных вмешательствах, которые осуществляются инструментами, вероятно, контаминированными ВИЧ (то есть во внутрибольничных и подобных им очагах ВИЧ-инфекции с парентеральным путем передачи ВИЧ).

О заметном риске заражения речь может идти в тех случаях, когда обследуемый сообщает о половых связях или о парентеральном приеме наркотиков на территориях, где ВИЧ значительно распространен среди той группы населения, к которой принадлежит обследуемый.

В то же время половые связи и прием наркотиков на территориях с низким распространением ВИЧ-инфекции не исключает возможности заражения ВИЧ.

Отсутствие достоверных факторов риска заражения ВИЧ, может ставить под сомнение данные лабораторных исследований. В таких случаях рекомендуется повторить лабораторные исследования.

2. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

Клиническое обследование является обязательным этапом клинической

диагностики ВИЧ-инфекции. Эпидемиологических и лабораторных данных может быть достаточно лишь, чтобы организовать какие-либо противоэпидемические мероприятия, но, если клиническое обследование не удастся провести, невозможно организовать правильное лечение пациента.

Обнаружение у пациента клинических признаков заболевания, описанных ниже в разделе 4 данной главы, особенно характерных для стадий 4Б, 4В и 5 ВИЧ-инфекции, например, саркомы Капоши у молодого человека, является достоверным признаком наличия ВИЧ-инфекции, если не выявлены другие факторы угнетения иммунитета.

Несмотря на то, что иногда наблюдается бессимптомное течение ВИЧ-инфекции (стадия 3), отсутствие у конкретного больного каких-либо клинических проявлений этого заболевания является фактом, заставляющим более критично относиться к данным лабораторных исследований и сопоставлять их с эпидемиологическими данными.

3. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции

В настоящее время для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции используются различные методы обнаружения ВИЧ, антигенов и генного материала ВИЧ, а также методы обнаружения антител к ВИЧ. Все эти методы обладают различной эффективностью, требуют различного оборудования и разного уровня подготовки персонала. Результаты этих исследований требуют грамотной интерпретации.

Наиболее изученной, удобной с практической точки зрения и наиболее экономичной в настоящее время в мире остается диагностика ВИЧ-инфекции с помощью обнаружения антител к ВИЧ. Остальные методики могут использоваться в качестве вспомогательных в индивидуальных случаях.

3.1. Обнаружение антител к ВИЧ.

В России в настоящее время стандартной процедурой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является обнаружение антител к ВИЧ с последующим подтверждением их специфичности в реакции иммунного блоттинга.

Антитела к ВИЧ появляются у 90-95% зараженных в течение 3 месяцев после заражения, у 5-9% — через 6 месяцев от момента заражения, и у 0,5-1 % — в более поздние сроки. Наиболее ранний срок обнаружения антител - 2 недели от момента заражения.

Обнаружение антител к ВИЧ включает 2 этапа. На первом этапе проводится выявление суммарного спектра антител против антигенов ВИЧ с использованием различных тестов: иммуноферментных, агглютинационных, комбинированных, гребеночных, мембранно-фильтрационных или мембранно-диффузных. На втором этапе методом иммунного блоттинга проводится определение антител к отдельным белкам вируса. В работе допустимо использование только тест-систем, имеющих разрешение к применению Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Диагностические процедуры должны проводиться только в соответствии с утвержденными инструкциями по применению соответствующих тестов.

Забор крови производится из локтевой вены в чистую сухую пробирку в количестве 3-5 мл. У новорожденных можно брать пуповинную кровь. Полученный материал (цельную кровь) не рекомендуется хранить более 12 часов при комнатной температуре и более 1 суток в холодильнике при 4-8°C. Наступающий гемолиз может повлиять на результаты анализа. Сыворотка отделяется центрифугированием или обводкой крови по стенке пробирки пастеровской пипеткой либо стеклянной палочкой. Отделенная сыворотка переносится в чистую (лучше стерильную) пробирку, флакон или пластиковый контейнер, и в таком виде она может храниться до 7 дней при температуре 4-8°C. При работе следует соблюдать правила техники безопасности, приведенные в «Инструкции по противоэпидемическому режиму в лабораториях диагностики СПИД» №42-28/38-90 от 5 июля 1990 года.

3.1.1. Диагностическая тактика при определении суммарных антител к ВИЧ

При получении первого положительного результата анализ проводится еще 2 раза (с той же сывороткой и в той же тест-системе). Если при этом был получен еще хотя бы один положительный результат (два положительных результата из трех постановок в ИФА), сыворотка направляется в референс-лабораторию.

В референс-лаборатории первично-положительная сыворотка (то есть давшая два положительных результата в первой тест-системе) повторно исследуется в ИФА во второй (другой) тест-системе, выбранной для подтверждения.

При получении положительного результата анализа и во второй тест-системе, сыворотку необходимо исследовать в ИБ.

При получении отрицательного результата во второй тест-системе сыворотка повторно исследуется в третьей тест-системе.

В случае получения отрицательного результата анализа и во второй, и в третьей тест-системах, выдается заключение об отсутствии антител к **ВИЧ**.

При получении положительного результата в третьей тест-системе сыворотка также направляется на исследование в иммунном блоттинге.

3.1.2. Иммунный блоттинг

Принцип метода заключается в выявлении антител к определенным белкам вируса, иммобилизованным на нитроцеллюлозную мембрану. Белки оболочки вируса (env) ВИЧ-1, обычно обозначаются, как гликопротеины («гп» или «гр»), с молекулярным весом, выраженным в килодальтонах (кд): 160 кд, 120 кд, 41 кд. У ВИЧ-2 гликопротеины имеют вес 140 кд, 105 кд, 36 кд. Белки сердцевины (gag) (обычно обозначаемые как протеины — «п» или «р») у ВИЧ-1 имеют молекулярный вес соответственно 55 кд, 24 кд, 17 кд, а ВИЧ-2 - 56 кд, 26 кд, 18 кд. Ферменты ВИЧ-1 (pol) имеют молекулярный вес 66 кд, 51 кд, 31 кд, ВИЧ-2-68 кд.

Результаты, полученные в иммунном блоттинге, интерпретируются как положительные, сомнительные и отрицательные.

Положительными (позитивными) считаются пробы, в которых обнаружи-

ваются антитела к 2 или 3 гликопротеинам **ВИЧ**.

Отрицательными (негативными) считаются сыворотки, в которых не обнаруживается антител ни к одному из антигенов (белков) **ВИЧ**.

Пробы, в которых обнаруживаются антитела к одному гликопротеину **ВИЧ** и/или каким-либо протеинам **ВИЧ**, считаются **сомнительными** (неопределенными или неинтерпретируемыми).

При получении сомнительного результата с антителами к белкам сердцевин (gag) в иммунном блоттинге с антигенами **ВИЧ-1** проводится исследование с антигенами **ВИЧ-2**.

При получении положительных результатов иммунного блоттинга делается заключение о наличии в исследуемом материале антител к **ВИЧ**.

При получении отрицательного результата анализа в ИБ выдается заключение об отсутствии антител к **ВИЧ**.

При получении неопределенного результата (если не был выявлен антиген p24), проводятся повторные исследования на антитела к **ВИЧ** через 3 месяца, и при сохранении неопределенных результатов еще через 3 месяца. Если был выявлен антиген p24, повторное обследование проводится через 2 недели после получения первого неопределенного результата.

Если через 6 месяцев после первого обследования вновь будут получены неопределенные результаты, а у пациента не будут выявлены факторы риска заражения и клинические симптомы **ВИЧ**-инфекции, результат расценивается как ложноположительный. (При наличии эпидемиологических и клинических показаний серологические исследования повторяются по назначению).

Иммунный блоттинг с применением рекомбинантных вирусоспецифических полипептидов «Блот **ВИЧ**» отличаются тем, что в нем использованы не сами вирусные белки, а рекомбинантные полипептиды — аналоги антигенов **ВИЧ** («Env1», «Gag», «Pol», «Env2»). Рекомбинантный полипептид «Env1» выявляет антитела сразу к gp 120 и gp 41 **ВИЧ** -1, полипептид «Gag 1» - к антигенам p 17 и p 24, полипептид «Pol 1» - к антигену p 51, полипептид «Env2» к антигенам gp ПО и gp38 **ВИЧ**-2. Положительной считается сыворотка, реагирующая с Env1 или Env2 или с обоими Env (двойная инфекция **ВИЧ** типа 1 и 2). Реакция только с Pol и Gag рассматривается как сомнительный результат, и в этом случае последующие действия проводятся аналогично случаям сомнительных (неопределенных) результатов классического иммунного блоттинга с использованием лизата **ВИЧ**.

Особенностями серологической диагностики **ВИЧ**-инфекции у детей, рожденных от **ВИЧ**-инфицированных матерей, является то, что как у зараженных, так и у незараженных детей в первые 6-12 месяцев жизни обнаруживаются антитела к **ВИЧ** материнского происхождения, которые затем могут исчезать. Критерием, свидетельствующим о наличии у ребенка **ВИЧ**-инфекции, является обнаружение у него антител к **ВИЧ** в возрасте 18 и более месяцев. Отсутствие антител к **ВИЧ** у ребенка в возрасте 18 месяцев, рожденного от инфицированной **ВИЧ** матери, является критерием, свидетельствующим против наличия у него **ВИЧ**-инфекции.

3.2. Другие методы лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции

Выделение и идентификация культуры ВИЧ является достоверным признаком инфицирования ВИЧ, однако этот метод малодоступен, требует длительного времени, высокой квалификации исполнителей, специального оборудования. Поэтому выделение вируса и его идентификация проводятся только в научных целях или в исключительно сложных для диагностики случаях.

В настоящее время в России разрешены к применению тест-системы для обнаружения генного материала ВИЧ или антигенов ВИЧ. Эти тест-системы могут давать положительные реакции на наличие маркеров ВИЧ в ранних стадиях ВИЧ-инфекции. При обнаружении положительных результатов на ВИЧ-инфекцию в тест-системах данных типов следует провести обследование на антитела к ВИЧ. При обнаружении антител следует придерживаться стандартной диагностической тактики. При положительных результатах обследования на генные или антигенные маркеры ВИЧ и отрицательных результатах обследования на антитела к ВИЧ следует повторить обследования на антитела к ВИЧ через 3 и 6 месяцев.

У детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, повторное обнаружение генных или антигенных маркеров ВИЧ в первое полугодие жизни служит диагностическим критерием в пользу ВИЧ-инфекции, а повторные отрицательные результаты — против диагноза ВИЧ-инфекции.

3.3. Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции

При ВИЧ-инфекции могут наблюдаться такие нарушения, как снижение количества CD4-лимфоцитов, увеличение процентного содержания CD8-лимфоцитов, инверсия соотношения CD4/CD8 (если его значение меньше 1), повышение уровня бета-2-микроглобулина, неоптерина, возрастание количества иммуноглобулинов и другие. Обнаружение этих признаков является дополнительным свидетельством в пользу диагноза ВИЧ-инфекции. Однако эти изменения могут отсутствовать при определенных стадиях ВИЧ-инфекции (см. ниже), иметь индивидуальные колебания у разных пациентов, встречаться при других заболеваниях.

3.4. Использование результатов лабораторных исследований при диагностике ВИЧ-инфекции.

На основании только лабораторного анализа клинический диагноз не может быть выставлен. Для вынесения окончательного диагностического заключения необходимо учитывать эпидемиологические данные и результаты клинического обследования.

Признаки инфицирования ВИЧ, обнаруженные при проведении лабораторных исследований, могут использоваться для осуществления противоэпидемических мероприятий, согласно инструкциям Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

4. Определение клинической стадии ВИЧ-инфекции

Определение стадии ВИЧ-инфекции осуществляется с помощью Российской классификации ВИЧ-инфекции. Последняя версия этой классификации была предложена в 2001 году. Она позволяет осуществлять клиническое и диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными лицами, прогнозировать течение заболевания и определять тактику ведения больного, показания к назначению лекарственных препаратов без использования специальных лабораторных методик, отличающихся высокой стоимостью и вследствие этого недостаточно доступных.

Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции (версия 2001 года).

Стадия 1. «Стадия инкубации» - период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител. Продолжительность ее обычно составляет от 3-х недель до 3-х месяцев, но в единичных случаях может затягиваться и до года. В этот период идет активное размножение ВИЧ, однако клинических проявлений заболевания нет, и антитела к ВИЧ еще не выявляются. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставится на основании эпидемиологических данных и лабораторий должен подтверждаться обнаружением в сыворотке крови пациента вируса иммунодефицита человека, его антигенов, нуклеиновых кислот ВИЧ.

Стадия 2. «Стадия первичных проявлений». В этот период активная репликация ВИЧ в организме продолжается, однако проявляется уже первичный ответ организма на внедрение этого возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител. Стадия ранней ВИЧ-инфекции может протекать в нескольких формах.

2А «Бессимптомная», когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют. Ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется при этом лишь выработкой антител.

2Б «Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний» может проявляться разнообразной клинической симптоматикой. Наиболее часто это — лихорадка, высыпания (уртикарные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых, увеличение лимфатических узлов, фарингит. Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается так называемый «асептический менингит», проявляющийся менингеальным синдромом. При люмбальной пункции обычно получают нормальной ликвор, вытекающий под повышенным давлением, изредка в ликворе отмечается небольшой лимфоцитоз. Такая клиническая симптоматика может отмечаться при многих, инфекционных болезнях, особенно при так называемых «детских инфекциях». Поэтому острую ВИЧ-инфекцию иногда называют «мононуклеозоподобный синдром», «краснухоподобный синдром». В крови больных с острой ВИЧ-инфекцией могут обнаруживаться широкоплазменные лимфоциты (мононуклеары). Это еще больше усиливает сходство острой ВИЧ-инфекции с инфекционным мононуклеозом. Однако яркая «мононуклеозоподобная» или «краснухоподобная» симптоматика отмечается лишь у 15-30% больных с острой ВИЧ-инфекцией. У остальных отмечаются 1-2 вышеперечисленных симптома в лю-

бых сочетаниях. У отдельных больных могут отмечаться поражения аутоиммунной природы. В целом острая клиническая инфекция отмечается у 50-90% инфицированных лиц в первые 3 месяца после заражения. Начало периода острой инфекции, как правило, опережает сероконверсию, то есть появление антител к ВИЧ. Поэтому при появлении первых клинических симптомов в сыворотке крови больного можно не обнаружить антител к белкам и гликопротеидам ВИЧ. В стадии острой инфекции часто отмечается транзиторное снижение уровня CD4-лимфоцитов.

2В «Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями». В 10-15% случаев острой ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня CD4-лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита появляются вторичные заболевания различной этиологии (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и другие). Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются терапии, но могут быть тяжелыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях даже иметь смертельный исход. Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, однако обычно она составляет 2-3 недели. Исключение составляет увеличение лимфатических узлов, которое может сохраняться на протяжении всего заболевания. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут рецидивировать. Бессимптомное протекание стадии начальной ВИЧ-инфекции прогностически более благоприятно. Чем тяжелее протекала острая инфекция и, особенно, если она сопровождалась вторичными заболеваниями, тем больше вероятность быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции. Неблагоприятным прогнозом считается и длительное течение острого периода ВИЧ-инфекции (сохранение клинической симптоматики более 14 дней). Больной считается находящимся в стадии начальной ВИЧ-инфекции в течение 1 года после появления симптомов острой инфекции или сероконверсии. У подавляющего большинства пациентов стадия начальной ВИЧ-инфекции переходит в латентную стадию, но у некоторых может, минуя ее, сразу переходить в стадию вторичных заболеваний.

Стадия 3. «Латентная». Характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4-клеток. В крови обнаруживаются антитела к ВИЧ, скорость репликации вируса в сравнении со стадией первичных проявлений замедляется. Единственным клиническим проявлением заболевания является увеличение лимфатических узлов, которое может и отсутствовать. Для ВИЧ-инфекции характерна так называемая «персистирующая генерализованная лимфоаденопатия» (ПГЛ). Под ней понимают увеличение не менее 2-х лимфоузлов, не менее чем в двух не связанных между собой группах (не считая паховые), у взрослых до размера более 1 см, у детей более 0,5 см в диаметре, сохраняющиеся в течение не менее 3-х месяцев.

Лимфатические узлы у больных ВИЧ-инфекцией обычно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не изменена. Однако увеличение лимфоузлов у больных ВИЧ-инфекцией может и не отмечаться, или отмечаться, но не соответствовать критериям ПГЛ. Увеличение

лимфоузлов может отмечаться и на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, однако в латентной стадии, как уже указывалось, оно является единственным клиническим проявлением.

Длительность латентной стадии может варьировать от 2-3-х до 20 и более лет, в среднем - 6-7 лет. В этот период отмечается постепенное снижение уровня СБ4-лимфоцитов, в среднем со скоростью $0,05-0,07 \times 10^9/\text{л}$ в год.

Стадия 4. «Стадия вторичных заболеваний». Продолжающаяся репликация ВИЧ, приводящая к гибели CD4-клеток и истощению их популяции, приводит к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) заболеваний, инфекционных и/или онкологических. Клинические проявления оппортунистических заболеваний, наряду с лимфаденопатией, сохраняющейся у большинства больных, и обуславливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний.

В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют стадии 4А, 4Б, 4В.

Стадия 4А - обычно развивается через 6-10 лет от момента заражения. Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем СБ4-лимфоцитов $0,35-0,5 \times 10^9$.

Обнаруживается астенический синдром, снижение умственной и физической работоспособности, ночная потливость, периодический подъем температуры до субфебрильных цифр, неустойчивый стул, потеря массы тела не менее 10%. Данная фаза заболевания протекает без значимых оппортунистических инфекций и инвазий, а также без развития саркомы Капоши и других злокачественных опухолей.

Среди бактериальных поражений кожи основным возбудителем является *Staphylococcus aureus*. При этом стафилококковый фолликулит - наиболее частая клиническая форма данной инфекции. Он проявляется формированием папул вокруг волосяных фолликулов, чаще на лице - в области носа и подбородка, на верхней части груди и спины. В некоторых случаях наблюдается абсцедирование с образованием фурункулов или карбункулах. Другой формой стафилококковой пиодермии является буллезное импетиго, которое проявляется наличием мелких пузырьков с венчиком гиперемии вокруг них, обычно в паховой или подмышечной области. Они могут вызывать зуд, принимать пустулезный характер или разрываться с формированием поверхностных эрозий. Основным методом диагностики стафилококковой пиодермии служит микроскопия содержимого кожных элементов, окрашенного по Грамму.

Вирусные поражения кожи наиболее часто вызываются вирусами герпеса (1, 2 и 3-го типов), также вирусами папилломы человека и контагиозного моллюска. Инфекция вирусом простого герпеса первого и второго типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) у больных ВИЧ-инфекцией в фазе 4А манифестирует на протяжении относительно короткого времени (7-14 дней).

Поверхностные грибковые инфекции кожи и слизистых оболочек наблюдаются у больных ВИЧ-инфекцией очень часто. Особенно это касается канди-

доза полости рта (развивается у 40-60% пациентов), а также вагинального кандидоза. Из всех видов *Candida* от больных ВИЧ-инфекцией преимущественно выделяют *C.albicans* и гораздо реже другие виды.

Среди неинфекционных поражений кожи и слизистых оболочек наибольшее значение имеют ксероз, себорейный дерматит и рецидивирующий афтозный стоматит.

Кроме поражения кожи и слизистых оболочек в данной фазе ВИЧ-инфекции может наблюдаться (значительно реже) и некоторая психоневрологическая симптоматика. В целом клинические проявления поражений нервной системы встречаются почти у половины больных на различных стадиях заболевания, а у 4-5% из них неврологические симптомы становятся первыми клиническими проявлениями манифестации болезни.

Стадия 4Б (через 7-10 лет от момента заражения) - кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря веса, лихорадка), поражения периферической нервной системы. Обычно стадия 4Б развивается у пациентов с уровнем СО4-лимфоцитов $0,2-0,35 \times 10^9$.

Волосистая лейкоплакия тесно связана с высоким уровнем репликации вируса Эпштейна-Барр в клетках эпителия языка. Она характеризуется одно- или двусторонним поражением боковых сторон языка в виде белых складок или выступов, которые могут распространяться на спинку языка и не счищаются шпателем. Возможно также поражение слизистой оболочки щек.

Некротический гингивит и перидонтит как осложнения бактериальных инфекций являются нередкой находкой. Для них характерны боль, кровотечения, неприятный запах изо рта, красный валик на жевательной поверхности десны, язвенное или некротическое разрушение десневой ткани.

Бациллярный ангиоматоз, относящийся к группе бартонеллезов (эритроцитарных «риккетсиозов») и вызываемый одним из видов бартонелл (*Bartonella henselae*), развивается наиболее часто у лиц с иммунодефицитом, связанным с ВИЧ.

Нередко бациллярный ангиоматоз напоминает саркому Капоши (новообразование эндотелиальных клеток).

Стадия 4В (через 10-12 лет) характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением ЦНС. Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9$ /л.

В целом, переход ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний является проявлением истощения защитных резервов макроорганизма. Репликация вируса ускоряется, как и скорость падения уровня CD4-лимфоцитов. Однако этот процесс имеет еще обратимый (по крайней мере на какое-то время) характер. Спонтанно или вследствие проводимой терапии клинические проявления вторичных заболеваний могут исчезать. Поэтому в стадии вторичных заболеваний выделяют фазы **прогрессирования** (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии или на фоне противоретровирусной терапии, при ее недоста-

точной эффективности) и **ремиссии** (спонтанной, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

Среди бактериальных инфекций наибольшую активность приобретают туберкулез (как легочный, так и внелегочный), атипичный микобактериоз, возвратные пневмонии и генерализованный сальмонеллез.

Стадия 5. «Терминальная стадия». В стадии 5 имеющиеся у больных вторичные заболевания приобретают необратимое течение. Даже адекватно проводимые противоретровирусная терапия и терапия вторичных заболеваний неэффективны, и больной погибает в течение нескольких месяцев. Для этой стадии типично снижение количества СБ4-клеток ниже $0,05 \times 10\%$.

Следует отметить, что клиническое течение ВИЧ-инфекции отличается большим разнообразием. Приведенные данные о продолжительности отдельных стадий заболевания носят усредненный характер и могут иметь значительные колебания. Последовательность прогрессирования ВИЧ-инфекции через прохождение всех стадий болезни не обязательна. К примеру, латентная стадия может при развитии у пациента пневмоцистной пневмонии перейти сразу в стадию 4В, минуя стадии 4А и 4Б. Известны случаи, когда латентная стадия непосредственно переходила в терминальную. Продолжительность течения ВИЧ-инфекции колеблется в широких пределах. Наиболее быстрое из описанных прогрессирование заболевания от момента заражения до смерти составило 28 недель. С другой стороны, известны случаи, когда болезнь оставалась бессимптомной в течение более 20 лет. Как правило, чем в более старшем возрасте произошло заражение ВИЧ, тем быстрее ее прогрессирование.

Особенности течения ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ.

У потребителей психоактивных веществ, которые в настоящее время составляют подавляющее большинство больных ВИЧ-инфекцией, в течение заболевания имеет некоторые особенности, которые могут затруднить определение стадии заболевания. В частности, отмечающиеся у них грибковые и бактериальные поражения кожи и слизистых, а также бактериальные абсцессы, флегмоны, пневмонии, сепсис, септический эндокардит обычно не являются у них следствием ВИЧ-инфекции и могут развиваться даже на фоне нормального уровня CD4-лимфоцитов. У этого контингента больных они не могут сами по себе рассматриваться как критерии для определения стадии заболевания. Вместе с тем, наличие этих поражений способствует более быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции.

Особенности течения ВИЧ-инфекции у детей.

Принципиальных различий между ВИЧ-инфекции у детей и взрослых не существует, хотя имеются определенные особенности, требующие специального внимания.

Наиболее частым клиническим проявлением ВИЧ-инфекции у детей является задержка темпов психомоторного и физического развития.

У детей чаще, чем у взрослых, встречаются рецидивирующие бактериальные инфекции, а также интерстициальные лимфоидные пневмониты и гиперплазия пульмональных лимфоузлов, энцефалопатия. Очень редка саркома

Капоши. Часто встречается тромбоцитопения, клинически проявляющаяся геморрагическим синдромом, который может быть причиной смерти детей. Также довольно частым симптомом является анемия.

ВИЧ-инфекция у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, особенно если имело место внутриутробное заражение, характеризуется более быстро прогрессирующим течением по сравнению с взрослыми и детьми, заразившимися в возрасте старше 1 года, и даже с теми детьми, которые заразились в первый год жизни другими путями. С другой стороны, у детей, зараженных в возрасте старше 1 года, течение заболевания, как правило, более прогностически благоприятно, в сравнении с взрослыми.

5. Обоснование впервые устанавливаемого клинического диагноза ВИЧ-инфекции

При обнаружении подозрительного на ВИЧ-инфекцию пациента производится его первичное обследование, целью которого является подтверждение клинического диагноза ВИЧ-инфекции, установление стадии болезни, выявление имеющихся у больного вторичных и сопутствующих заболеваний для определения тактики дальнейшего ведения.

Проведению первичного обследования должно предшествовать консультирование больного по вопросам ВИЧ-инфекции. Целью консультирования является психологическая подготовка пациента к адекватному восприятию диагноза ВИЧ-инфекции и адаптации его к перспективе жизни с ВИЧ-инфекцией. Консультирование проводится специально подготовленным специалистом. После подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции оно проводится специалистом с высшим медицинским образованием, желательнее лечащим врачом.

При первичном обследовании, помимо осмотра лечащего врача, включающего сбор анамнеза и физикальное обследование, рекомендуется проводить исследование крови на антитела к ВИЧ, если это не было сделано ранее или имеется необходимость уточнения диагноза. Проводится также общий анализ крови (с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита, лейкоцитарной формулы), биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, аланиновая аминотрансфераза, аспарагиновая аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, амилаза или липаза, глюкоза, креатинин, мочевины), общий анализ мочи, кожно-аллергическая проба (туберкулиновая), исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В и С, сифилис, исследование кала на яйца глистов и простейших, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ, осмотр специалистов (дерматолога, гинеколога, невропатолога, оториноларинголога, психиатра, окулиста, стоматолога). При возможности проводится определение CD4-лимфоцитов, определение количества РНК вируса в крови (вирусной нагрузки).

При впервые устанавливаемом у данного больного клиническом диагнозе ВИЧ-инфекции следует сначала обосновать диагноз ВИЧ-инфекции на основании эпидемиологических, клинических и имеющихся лабораторных данных, затем определить стадию заболевания, указав ее характерные проявления.

У детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, устанавливается

эпидемиологический диагноз «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции». С этим диагнозом ребенок наблюдается до 18-месячного возраста. Если за это время у него не обнаружится клинических и лабораторных свидетельств в пользу ВИЧ-инфекции, ребенок снимается с наблюдения. Диагноз «ВИЧ-инфекция» у ребенка, родившегося от ВИЧ-инфицированной матери, может быть установлен в случае, если у него обнаруживаются клинические (развитие оппортунистических заболеваний, особенно в сочетании с лимфоаденопатией) и/или лабораторные признаки ВИЧ-инфекции (обнаружение ДНК или РНК ВИЧ не менее чем в трех пробах, взятых с интервалом не менее чем 2 месяца). Обнаружение антител к ВИЧ у ребенка первого года жизни не является подтверждением ВИЧ-инфекции. Получение трех отрицательных результатов исследования на ДНК ВИЧ в образцах крови, взятых с интервалом не менее 2 месяцев, позволяет при исчезновении у ребенка антител к ВИЧ и отсутствии клинических признаков заболевания снять диагноз у ребенка в возрасте 12 месяцев.

Примеры:

1. На основании эпидемиологического анамнеза (половой контакт с ВИЧ-инфицированным), лимфоаденопатии, наличия антител к белкам ВИЧ (гп 41, 160) можно диагностировать ВИЧ-инфекцию. Учитывая отмеченный в анамнезе повторный опоясывающий лишай, наблюдающуюся в настоящее время лихорадку, длящуюся более месяца, белые налеты на слизистой оболочке полости рта, можно предположить у больного стадию вторичных заболеваний (4Б). Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б. Фаза прогрессирования. Рецидивирующий опоясывающий лишай в анамнезе. Кандидоз полости рта. Далее следует наметить план обследования.

2. На основании эпидемиологического анамнеза (парентеральное употребление наркотиков), генерализованной лимфоаденопатии, обнаружения антител к белкам ВИЧ (гп 41, 120, 160) диагноз - ВИЧ-инфекция. Учитывая наличие у больного пневмонии неясной этиологии, одышку, напоминающих саркому Капоши неясных элементов на голове и половых органах, можно диагностировать стадию 4В ВИЧ-инфекции. Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, саркома Капоши?, Пневмоцистная пневмония? Далее следует наметить план обследования.

3. На основании эпидемиологического анамнеза: переливание 3 недели назад крови от ВИЧ-инфицированного донора, наличие лихорадки, сопровождаемой фарингитом и пятнистой сыпью на туловище, кандидозным стоматитом - можно поставить диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 2В (стадия первичных проявлений с развитием вторичных заболеваний). Далее следует наметить план обследования.

4. Эпидемиологические данные (половые контакты с неизвестными половыми партнерами), повторное обнаружение антител к гликопротеидам ВИЧ, несмотря на отсутствие клинических проявлений, позволяют поставить диагноз: ВИЧ-инфекция. Стадия 3 (латентная).

5. На основании отсутствия эпидемиологических данных о возможности инфицирования у девочки 12 лет, отсутствии у нее клинических проявлений

ВИЧ-инфекции, несмотря на обнаружение антител к протеинам ВИЧ с молекулярным весом 17 кД и 24 кД, диагноз ВИЧ-инфекции сомнителен. Рекомендуется повторить обследование на антитела к ВИЧ через 3 месяца.

6. На основании отсутствия клинических признаков ВИЧ-инфекции и лабораторных свидетельств в пользу ВИЧ-инфекции у ребенка 2 лет, родившегося от ВИЧ-инфицированной матери, эпидемиологический диагноз «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции» снимается.

6. Определении тяжести течения и прогноза ВИЧ-инфекции

После установления диагноза ВИЧ-инфекции проводится дальнейшее углубленное обследование, уточняется характер течения заболевания, степень поражений иммунитета, этиология и характер вторичных заболеваний, на основании чего назначается соответствующая терапия.

6.1. Клинические критерии тяжести течения и прогноза ВИЧ-инфекции

Клиническими критериями оценки тяжести течения заболевания являются наличие, тяжесть и частота возникновения клинических проявлений ВИЧ-инфекции и вторичных поражений. Чем чаще возникают оппортунистические заболевания, чем они тяжелее и чем хуже они поддаются лечению, тем тяжелее прогноз. Считается также, что чем тяжелее протекала стадия ранней ВИЧ-инфекции (стадия 2), то есть, если она протекала в виде острой инфекции, особенно с проявлениями иммунодефицита, тем быстрее впоследствии прогрессирует ВИЧ-инфекция.

Общую оценку качества жизни пациента рекомендуется проводить по шкале Карновского (приложение 2).

Так как большинство ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируется в период бессимптомного течения заболевания, то одной из задач диспансерного наблюдения является определение показаний для начала специфического лечения. Для этой цели используются разнообразные критерии оценки тяжести течения и прогноза заболевания.

Наиболее простым способом определения перехода заболевания в стадию, требующую применения лечения, является обнаружение ранних вторичных заболеваний (стадия 4А). Для выявления этих поражений показано диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными лицами со сбором анамнеза, направленным на выявление признаков появления оппортунистических заболеваний в период между посещениями врача, и тщательным обследованием больного. Наличие или исчезновение тех или иных клинических проявлений расценивается лечащим врачом как показатель изменения стадии и характера (фазы) течения заболевания. Наличие проявлений оппортунистических заболеваний служит критерием к назначению противоретровирусной терапии и лечению соответствующего оппортунистического заболевания.

Если имеется доступ к проведению лабораторных исследований, то у врача появляется возможность предсказать появление оппортунистических заболеваний по таким признакам, как снижение количества CD4-клеток. Высокий

уровень содержания ВИЧ в крови является прогностическим признаком более быстрого прогрессирования заболевания.

6.2. Использование лабораторных критериев оценки тяжести и прогнозирования течения ВИЧ-инфекции

В случаях, если в распоряжении врача имеется возможность получения данных о результатах сложных и дорогостоящих методов лабораторного обследования ВИЧ-инфицированного пациента, для оценки вероятности прогрессирования заболевания могут использоваться лабораторные методики определения уровня CD4-лимфоцитов и количества вируса в крови. Эти показатели могут быть использованы как критерии в обосновании назначения терапии ВИЧ-инфекции при отсутствии клинических проявлений.

6.2.1. Определение количества CD4-лимфоцитов

Измерение уровня CD4-лимфоцитов позволяет судить о глубине развившегося у больного иммунодефицита. Уровень снижения количества CD4-клеток может служить критерием для определения вероятности возникновения тех или иных вторичных заболеваний. Наиболее точные результаты определения уровня CD4-лимфоцитов получаются при применении метода проточной цитометрии.

У взрослых больных, находящихся в латентной стадии заболевания уровень CD4-лимфоцитов обычно превышает $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Стойкое снижение CD4 ниже этого уровня приводит к переходу ВИЧ-инфекции в стадию 4А, а снижение ниже $0,35 \times 10^9/\text{л}$ и $0,2 \times 10^9/\text{л}$ - в стадию 4Б и 4В соответственно. Для стадии 4 типично снижение показателя ниже $0,05 \times 10^9/\text{л}$ вплоть до полного отсутствия CD4-клеток. Указанные цифры носят, однако, ориентировочный характер, поскольку снижение количества CD4-клеток, как правило, несколько опережает клиническое прогрессирование заболевания. С другой стороны, иногда больные с очень низким количеством CD4-клеток, менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ или даже $0,1 \times 10^9/\text{л}$, живут в течение нескольких лет.

Значимость определения уровня CD4-лимфоцитов обусловлена также тем, что этот показатель помогает определить потребность не только в противоретровирусной терапии, но и в проведении химиопрофилактики вторичных заболеваний.

Оценка динамики уровня CD4-лимфоцитов в процессе лечения может быть критерием его эффективности. Увеличение этого уровня или, по крайней мере, отсутствие достоверного (более чем на 30%) его снижения через 4 недели после начала противоретровирусной терапии может говорить о ее эффективности.

Если впервые выявлено снижение CD4 < $0,2 \times 10^9/\text{л}$ (кроме стадии 4В, 5), то исследование следует повторить через 2 недели. В стадии 4В при CD4 < $0,2 \times 10^9/\text{л}$ или неизвестном ежемесячно проводят врачебный осмотр.

Поскольку уровень CD4-лимфоцитов может временно снизиться по причинам, не связанным с прогрессированием ВИЧ-инфекции, например в результате перенесенного острого инфекционного заболевания или вакцинации, результаты исследования, проведенного в течение 4 недель после такого эпизода,

не могут рассматриваться как критерии к назначению противоретровирусной терапии (или оценки ее эффективности). В этих случаях показано повторное обследование.

6.2.2. Определение количественного показателя присутствия ВИЧ

Концентрация РНК ВИЧ в крови, так называемая «вирусная нагрузка», в настоящее время считается одним из основных лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции. Повышение вирусемии является наиболее ранним признаком начинающегося прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогностическим симптомом. Концентрация РНК ВИЧ измеряется в количестве копий РНК ВИЧ в миллилитре крови. Иногда этот показатель измеряется в десятичных логарифмах (\log_{10}). Поскольку в каждом вирусе иммунодефицита человека содержатся две копии РНК, количество вирусных частиц в крови в два раза меньше, чем показатель «вирусной нагрузки».

Показатель «вирусной нагрузки» используется для определения показаний к началу противоретровирусной терапии и быстрой оценки ее эффективности. «Вирусная нагрузка» более 60000 копий РНК ВИЧ в миллилитре крови является показанием к началу противоретровирусной терапии. Значимым изменением концентрации РНК ВИЧ считается разница в показателе, по сравнению с предшествующим уровнем, не менее, чем в 3 раза (на 0,5 lg). При эффективной противоретровирусной терапии уже к 4-8-й неделе отмечается снижение уровня РНК ВИЧ в 3-5 раз. К 12-16-й неделе лечения у большинства пациентов уровень РНК ВИЧ становится неопределяемым.

Острые инфекционные заболевания (не обязательно связанные с ВИЧ-инфекцией) и вакцинация могут временно повышать уровень вирусной нагрузки. Поэтому результаты исследования, проведенные в течение 4 недель после таких эпизодов, не могут рассматриваться как критерии к назначению терапии. В этих случаях показано повторное обследование.

6.2.3. Особенности оценки лабораторных показателей у детей

При оценке результатов иммунологических показателей у детей моложе 6 лет следует учитывать возрастные особенности.

В связи со значительными индивидуальными колебаниями изменения уровня CD4 у детей могут быть оценены как достоверные, если они подтверждены повторным определением с интервалом не менее 1 недели. У детей до года показателем отсутствия снижения иммунитета является количество CD4-клеток, превышающее $1,5 \times 10^9$. Снижение CD4 ниже этого уровня говорит о развитии иммунодефицита. Если при этом уровень CD4 превышает $0,75 \times 10^9$ /л, говорят об умеренном, а если $CD4 < 0,75 \times 10^9$ /л — о выраженном иммунодефиците.

У детей 1-5 лет признаком умеренного иммунодефицита является снижение количества CD4-клеток ниже $1,0 \times 10^9$, а выраженного — ниже $0,5 \times 10^9$.

У детей старше 6 лет, как и у взрослых, признаком умеренного иммунодефицита является снижение количества CD4-клеток ниже $0,5 \times 10^9$ /л, выраженного — ниже $0,2 \times 10^9$. Поскольку абсолютные значения уровня CD4-

лимфоцитов у детей до 6 лет имеют значительные возрастные колебания, у них большее, чем у взрослых, внимание уделяется оценке его процентного значения. Признаком умеренного снижения процентного содержания СО4-клеток является снижение этого показателя ниже 24%, признаком выраженного — уменьшение содержания СБ4-клеток ниже 15%.

Если при оценке степени иммунодефицита у детей абсолютный и процентный показатели не соответствуют друг другу, ориентироваться надо на процентный показатель.

Интерпретация результатов исследования концентрации РНК ВИЧ в крови у детей также более трудна, чем у взрослых. Особенно это касается детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, уровень вирусемии у которых обычно очень высок. Следует отметить, что у этих детей уровень РНК ВИЧ, как правило, снижается и при отсутствии лечения в среднем на 0,6 log₁₀ (приблизительно в 4 раза) в течение первого года жизни. В последующие годы (до 5 лет) он продолжает снижаться приблизительно в 2 раза за год. У детей значительнее, чем у взрослых, выражены индивидуальные колебания в концентрации РНК ВИЧ. В возрасте до 2 лет значимыми считаются повторно зарегистрированные изменения не менее, чем в 5 раз, старше двух лет — не менее чем в 3 раза.

III. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫМИ ЛИЦАМИ

ВИЧ-инфицированных лиц рекомендуется периодически обследовать, то есть осуществлять за ними диспансерное наблюдение.

Целью диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами является оказание своевременной медицинской помощи, в том числе психологической поддержки. Поскольку пациенты не всегда могут обнаружить у себя проявления заболевания или психологических проблем, целесообразно проводить их активное выявление с помощью периодических обследований. Таким образом, цель планового обследования ВИЧ-инфицированного в период диспансерного наблюдения — своевременное выявление угрозы прогрессирования болезни и назначение соответствующего лечения.

Согласно действующему законодательству, обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения должны проводиться с его добровольного информированного согласия. Рекомендуется активное приглашение ВИЧ-инфицированных лиц на периодические обследования, но при этом не должно нарушаться их право на отказ от обследования и лечения, а равно и право наблюдаться в медицинском учреждении по собственному выбору.

При первичном обследовании проводится:

- Осмотр лечащего врача (консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование).
- Регистрация вторичных заболеваний, их динамика, течение.
- Регистрация сопутствующих заболеваний.
- Оценка качества жизни по шкале Карновского (см. приложение №2).
- Рентгенография грудной клетки (если не проводилась в течение послед-

них 6 мес).

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа) и почек.
- Консультация окулиста (глазное дно).
- Консультация оториноларинголога (исследование слуха).
- Консультация невропатолога.
- Консультация стоматолога.
- У женщин - консультация гинеколога.
- Исследование сыворотки или плазмы крови на антитела к ВИЧ методами твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).
- (При получении положительного результата повторное обследование реакции иммунного блота осуществляется только, если ранее это исследование не проводилось или вызывало сомнения).
- Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ).
- Биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, аланиновая аминотрансфераза — АЛТ, аспарагиновая аминотрансфераза — АСТ, щелочная фосфатаза — ЩФ, лактатдегидрогеназа — ЛДГ, билирубин и его фракции, креатинин-фосфокиназа - КФК, амилаза или липаза, глюкоза).
- Общий анализ мочи.
- Исследования на маркеры вирусных гепатитов В и С.
- Серологическое исследование на маркеры сифилиса.
- Иммунологическое обследование (определение уровня CD4 и CD8-лимфоцитов с использованием проточной цитометрии, моноклональных антител).
- Определение уровня РНК ВИЧ в крови (если такая возможность имеется).

Консультации специалистов могут не проводиться, если соответствующее обследование квалифицированно выполнил лечащий врач. По усмотрению лечащего врача при наличии дополнительных показаний могут проводиться и другие исследования. Если при обследовании установлена ВИЧ-инфекция в стадии 4В или выявлен уровень CD4-клеток менее $0,2 \times 10^9$ /л, рекомендуется провести исследование головного мозга методом компьютерной томографии (КТ) или ядерно-магнитного резонанса (ЯМР).

В дальнейшем больному проводятся повторные плановые обследования, целью которых является своевременное выявление показаний для начала противоретровирусной терапии, а если она уже проводится, для ее коррекции.

Плановые обследования больных в стадии 3 (латентной) проводят один раз в 6 месяцев, а больных в более поздних стадиях ВИЧ-инфекции - 1 раз в 3 месяца.

Если известно, что уровень CD4-лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9$ /л, плановые обследования проводятся 1 раз в 3 месяца.

По своему объему повторные плановые обследования несколько отличаются от первичного. При них не проводятся исследования на антитела к ВИЧ, консультации узких специалистов, за исключением стоматолога, окулиста и

невропатолога, проводятся лишь при наличии показаний, исследование на маркеры вирусных гепатитов В и С и сифилиса проводится 1 раз в 24 недели. Объем планового повторного обследования зависит также от стадии болезни и, если известно, уровня CD4-клеток. У больных в стадии 3 при уровне $CD4 > 0,5 \times 10^9 / л$ или неизвестном, а также у больных в стадии 4А с уровнем $CD4 > 0,5 \times 10^9 / л$, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости проводится 1 раз в год (48 недель), в остальных случаях они проводятся 2 раза в год (3 раз в 24 недели). Консультации невропатолога и окулиста проводятся у этих пациентов 1 раз в 24 недели, в остальных случаях 1 раз в 12 недель.

При наличии дополнительных эпидемиологических и клинических показаний, свидетельствующих о наличии вторичных или сопутствующих заболеваний, для диагностики которых объем планового обследования недостаточен, по решению лечащего врача могут проводиться дополнительные исследования.

Внеплановые обследования проводятся при появлении признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции или развитии сопутствующих заболеваний.

График обследования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, представлен в приложении 4.

IV. ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Учитывая отсутствие в настоящее время возможности полного излечения больного ВИЧ-инфекцией, целью лечения является максимальное продление жизни больного и обеспечение сохранения ее качества.

При этом основными задачами являются:

- В стадии первичных проявлений (Стадия 2) – добиться максимального уменьшения выраженности и продолжительности клинических проявлений, отмечающихся на этой стадии болезни, сократить продолжительность периода выраженной вирусемии.

- В латентной стадии первичных проявлений (Стадия 3) и в фазе ремиссии на стадии вторичных заболеваний (Стадия 4) - предотвратить или отсрочить развитие угрожающих жизни поражений и обеспечить как можно более длительное сохранение качества жизни инфицированных лиц.

- На стадии вторичных заболеваний (Стадия 4) в фазе клинического прогрессирования - с помощью рациональной терапии и профилактики вторичных заболеваний в сочетании с противоретровирусной терапией добиться ремиссии, восстановления качества жизни и его возможно более длительного сохранения.

К основным принципам терапии ВИЧ-инфекции можно отнести:

- Необходимость создания охранительного психологического режима.
- Своевременное начало эффективной этиотропной (противоретровирусной) терапии и профилактики вторичных заболеваний.

- Тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором необходимого минимума.

- Своевременное лечение вторичных заболеваний, для чего необходима их ранняя диагностика.

1. Создание охранительного психологического режима для ВИЧ-инфицированных лиц

Информация о неизлечимости ВИЧ-инфекции и ее фатальном прогнозе вызывает у инфицированного ВИЧ тяжелые эмоциональные реакции, связанные с внезапным осознанием неизбежности смерти. В общественном сознании наблюдается предубежденность в отношении инфицированных и больных, так как заражение ВИЧ в большинстве случаев расценивается обществом как закономерный результат аморального и антисоциального поведения. При появлении инфицированного лица в его окружении прослеживается реакция отторжения, что еще более угнетающим образом воздействует на его психику. Заражение ВИЧ влечет за собой серьезные последствия эмоционального и социального характера, изменяет привычное поведение инфицированного лица, сказывается на семейных отношениях и юридическом статусе. Приспособление к жизни в условиях ВИЧ-инфекции предполагает постоянную борьбу с психотравмирующими воздействиями. Вследствие этого, с момента возникновения подозрения на заражение ВИЧ-инфекцией больной подвергается постоянному психогенному стрессу, в связи с чем необходимо принять меры для смягчения его медицинских и социальных последствий. Необходимо максимально ограничить круг лиц, имеющих доступ к информации о личности ВИЧ-инфицированного, и принять меры к его социальной адаптации. Социальная адаптация больного, включающая психологическую помощь, предотвращает его агрессивность по отношению к обществу, желание «отомстить путем распространения СПИДа», предотвращает соблазн заняться проституцией или торговлей наркотиками для компенсации финансовых потерь вследствие утраты средств к существованию. В большинстве случаев медицинские работники не могут решить материальные или личные проблемы ВИЧ-инфицированных, но могут уберечь их от неправильных действий, воздействуя на их психическое состояние.

Наиболее доступной формой психологической помощи является индивидуальная беседа, а также семейная психотерапия. В процессе беседы врач может использовать элементы разъяснительной и рациональной психотерапии. Разъяснительная психотерапия эффективна в тех случаях, когда больной охотно воспринимает объяснения врача, направленные на коррекцию неправильных суждений пациента и его оценки своего болезненного состояния или той ситуации, которая вызвала психическую травму. В случаях, когда больной не соглашается с врачом в этих вопросах, применяется рациональная психотерапия. Существенной чертой этого метода является воздействие логическим убеждением. Целесообразно такое психотерапевтическое воздействие, которое могло бы оказать активирующее влияние на пациента, дать стимул к деятельности, направленной на поиски наилучшего выхода из психотравмирующей ситуации, подготовку его к неизбежной перестройке жизненного стереотипа, адаптацию к изменению жизненных перспектив.

Кроме лечащего врача к психосоциальной адаптации больного должны привлекаться специалисты, прошедшие специальную подготовку по консультированию по проблеме ВИЧ-инфекции. Учитывая, что в большинстве случаев

устранить сами психотравмирующие факторы не представляется возможным, консультирование является одним из важнейших методов создания охранного психологического режима.

Консультирование и психологическая поддержка ВИЧ-инфицированных лиц осуществляется с их добровольного согласия.

Рекомендуется предлагать пациентам психологическую помощь при каждом плановом и внеплановом обследовании. В дальнейшем психологическая поддержка отдельных лиц осуществляется по показаниям.

2. Химиотерапия ВИЧ-инфекции

Одной из особенностей ВИЧ-инфекции является полиэтиологичность развивающихся при ней вторичных заболеваний и полиорганность поражений, в связи с чем проводимая этим больным терапия, как правило, должна быть многокомпонентной.

Список жизненно важных препаратов, необходимых для лечения ВИЧ-инфекции, представлен в приложении 5.

К основным направлениям химиотерапии больных ВИЧ-инфекцией можно отнести лечение противоретровирусными препаратами, химиопрофилактику и лечение вторичных заболеваний.

2.1. Противоретровирусная терапия

2.1.1. Показания к началу противоретровирусной терапии

Показания для назначения больному ВИЧ-инфекцией противоретровирусной терапии и ее тактика определяются клинической стадией заболевания. Критериями для начала лечения могут быть (в случае возможности проведения этих исследований) уровень CD4-лимфоцитов в крови и концентрации в крови РНК (вирусная нагрузка), но основным критерием к назначению терапии является клиническое течение болезни.

Безусловным показанием к началу противоретровирусной терапии являются клинические показания — ВИЧ-инфекция в стадии первичных проявлений в клинически выраженной форме (острая ВИЧ-инфекция, 2Б, 2В) и стадия вторичных заболеваний (4Б, 4В) в фазе клинического прогрессирования.

При назначении противоретровирусной терапии по клиническим показаниям следует учитывать, что у лиц, принимающих психоактивные вещества, грибковые и бактериальные поражения (поражения кожи и слизистых, абсцессы, флегмоны, пневмонии, эндокардиты, сепсис и т.д.) чаще бывают не следствием ВИЧ-инфекции, а обуславливаются иммунодефицитом, связанным с потреблением наркотиков. В таких случаях назначение противоретровирусной терапии нецелесообразно.

Лабораторными показаниями к проведению противоретровирусной терапии является снижение уровня CD4-лимфоцитов менее $0,3 \times 10^6$ /л или повышение концентрации РНК ВИЧ в крови, так называемая «вирусная нагрузка» более 60000 копий в мл. Эти показатели должны учитываться только, если в течение месяца до их проведения у больного не было заболеваний, сопровождав-

шихся воспалительными процессами, и прививок. Если лабораторные показания для противоретровирусной терапии выявлены впервые, для решения вопроса о целесообразности начала терапии необходимо проведение повторного исследования с интервалом не менее 4 недель.

Назначение противоретровирусной терапии на разных стадиях ВИЧ-инфекции:

В стадии I терапия не назначается, за исключением первых трех дней после возможного заражения, когда назначается превентивная терапия (химио-профилактика заражения, смотри раздел V).

В стадии 2 при отсутствии клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции (стадия 2А - бессимптомная сероконверсия) противоретровирусная терапия не проводится, за исключением случаев, когда известно, что уровень CD4-лимфоцитов менее $0,3 \times 10^5/\text{л}$ или концентрация РНК ВИЧ более 100000 в мл. В стадии 2Б (острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний) или 2В (острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями) рекомендуется назначение противоретровирусных препаратов. Лечение в этом случае проводится в режиме монотерапии тимазидом или фосфазидом или битерапии. В стадии 2В, если у больного развиваются вторичные заболевания, характерные для стадии 4Б или 4В, рекомендуется назначение высокоинтенсивной терапии. Показанием для назначения высокоинтенсивной терапии на стадии 2 является также снижение количества CD4-клеток ниже $0,2 \times 10^9/\text{л}$. Продолжительность монотерапии у больных в стадии 2 не менее 12 недель, высокоинтенсивной терапии не менее 24 недель.

В стадии 3 терапия назначается, если известно, что количество CD4-лимфоцитов менее $0,3 \times 10^9/\text{л}$ или уровень РНК ВИЧ выше 60000 в мл.

В стадии 4А в фазе ремиссии, как и в стадии 3, терапия назначается, если известно, что количество CD4-лимфоцитов менее $0,3 \times 10^9/\text{л}$ или уровень РНК ВИЧ выше 60000 в мл. В фазе прогрессирования лечение назначается при уровне CD4-клеток ниже $0,3 \times 10^9/\text{л}$ или уровне РНК ВИЧ выше 60000 в мл. Однако в этой фазе его рекомендуется назначать и больным, у которых вторичные заболевания не поддаются лечению или рецидивируют, а определение количества CD4-лимфоцитов и концентрации РНК ВИЧ невозможно.

В стадии 4Б в фазе ремиссии терапия назначается, если известно, что количество CD4-лимфоцитов менее $0,3 \times 10^9/\text{л}$ или уровень РНК ВИЧ выше 60000 в мл. **В фазе прогрессирования** оно назначается независимо от уровня CD4 и РНК ВИЧ.

В стадии 4В показания к назначению противоретровирусной терапии те же, что и стадии 4Б.

В стадии 5 противоретровирусная терапия не проводится.

2.1.2. Обследование при выявлении показаний к противоретровирусной терапии

При выявлении показаний к проведению противоретровирусной терапии проводится дополнительное обследование больного. Оно решает следующие основные задачи: 1. Подтверждение необходимости проведения терапии.

2. Определение желания и готовности пациента лечиться. 3. Выявление данных, свидетельствующих о наличии возможных противопоказаний к ней или отдельным препаратам.

На основании полученных данных принимается окончательное решение о необходимости проведения противоретровирусной терапии данному больному, определяется ее тактика, объем и состав. Поскольку важнейшим компонентом успеха лечения является психологическая подготовка больного, проводится его консультирование по поводу предполагаемой эффективности, противопоказаний и осложнений планируемой терапии. Женщинам детородного возраста сообщается о возможном влиянии проводимой терапии на течение беременности и развитие плода. Вся информация должна быть предоставлена больному не только в устном, но и в письменном виде.

Лечение проводится на добровольной основе и предполагает активное участие пациента, поэтому лицам, которые не могут соблюдать режим приема препаратов, лечение назначать нецелесообразно.

Перед назначением лечения должно быть получено письменное информированное согласие пациента (приложение 6).

Тактика обследования, проводимого с целью подтверждения необходимости проведения специфической терапии, определяется предшествующим течением заболевания и его стадией.

В стадии 2 (Стадия первичных проявлений) при наличии клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции (2Б, 2В) лечение проводится независимо от концентрации РНК ВИЧ и уровня CD4-лимфоцитов. Исследование этих параметров в данном случае имеет значение лишь для последующей оценки эффективности терапии. Когда стадия первичных проявлений протекает в виде бессимптомной сероконверсии (2А), лечение назначается, если известно, что уровень СБ4-клеток в крови менее $0,3 \times 10^6$ /л, или «вирусная нагрузка» более 100000 копий РНК ВИЧ в мл.

В стадии 3 (латентная инфекция), 4А и в фазе ремиссии в стадиях 4Б и 4В, если показанием к назначению терапии является высокая вирусная нагрузка, ее исследование следует повторить через 4 недели в том случае, когда предыдущий результат был < 30000 копий/мл. Если показанием является низкий уровень CD4-лимфоцитов, исследование следует также повторить через 4 недели, если полученный результат отличается от предыдущего более чем на 30%. Если наличие показаний к проведению лечения не подтвердилось, повторное плановое обследование проводится через 12 недель.

В фазе клинического прогрессирования стадий 4Б и 4В лечение назначается независимо от значения вирусной нагрузки и уровня CD4-лимфоцитов. Однако, поскольку уровень CD4-лимфоцитов может иметь значение для последующей оценки эффективности терапии, это исследование, при возможности его проведения, повторяют через 2 недели, если его результаты отличаются от предыдущего более чем на 30%, и только после этого назначают лечение.

Обследование, проводимое с целью выявления возможных противопоказаний к терапии и ее компонентам (так называемые «тесты безопасности»),

включает в себя:

- Осмотр лечащего врача (включая консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование, выявление сопутствующих заболеваний, регистрацию сопутствующей терапии).
- Регистрацию вторичных заболеваний и определение, динамики их течения.
- Определение индекса качества жизни (приложение №2).
- Рентгенографию грудной клетки (если не проводилась в течение последних 6 месяцев).
- УЗИ органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа) и почек (если не проводилось в течение последних 6 месяцев).
- Консультацию окулиста (глазное дно).
- Консультацию оториноларинголога (снижение слуха).
- Консультацию невропатолога.
- У женщин — консультацию гинеколога.
- Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарная формула).
- Биохимический анализ крови — общий белок, холестерин, креатинин, мочевины, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин и его фракции, креатинин-фосфокиназа (КФК), амилаза или липаза, глюкоза.
- Общий анализ мочи.
- Для женщин, способных к деторождению, экспресс-тест на беременность (не менее, чем за три дня до начала лечения).

Консультации специалистов могут не проводиться, если соответствующее обследование квалифицированно выполнил лечащий врач.

С целью определения настроенности больного на терапию и его способности соблюдать режим приема препаратов при решении вопроса о назначении терапии рекомендуется консультация психиатра или психолога.

Другие исследования, по усмотрению лечащего врача, могут проводиться при наличии дополнительных показаний.

При учете результатов «тестов безопасности» могут быть использованы данные, полученные в течение 2 недель до начала лечения. Исключение составляют рентгенография грудной клетки и УЗИ (можно использовать данные за последние 6 месяцев), а также экспресс-тест на беременность, который должен быть проведен не позже, чем за 3 суток до начала лечения.

Важным элементом наблюдения за больным, получающим противоретровирусную терапию, является регистрация «нежелательных явлений», возникающих в процессе лечения. При этом под «нежелательными явлениями» понимаются все изменения в состоянии пациента или результатах его физикального, инструментального или лабораторного обследования, независимо от того, связаны ли они, по мнению врача или пациента, с проводимой терапией, так как эта связь может быть выявлена позже. При возникновении нежелательных явлений больному может быть проведено внеплановое или дополнительное обследование для выяснения причины.

2.1.3. Противоретровирусные препараты и схемы назначения противоретровирусной терапии

В настоящее время в качестве агентов, воздействующих на ВИЧ, применяются ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы протеазы ВИЧ, используемые для специфической противоретровирусной терапии ВИЧ-инфекции, а также обладающие неспецифической противовирусной активностью препараты из группы индукторов интерферонов.

В России по положению на конец 2000 года разрешено к применению 13 противоретровирусных препаратов, в том числе 7 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ из группы нуклеозидных аналогов, 2 ингибитора обратной транскриптазы, не являющихся нуклеозидными аналогами, и 4 препарата из группы ингибиторов протеазы ВИЧ (приложение).

Противоретровирусные препараты могут использоваться в виде монотерапии (лечение одним препаратом, чаще ингибитором обратной транскриптазы), битерапии (применение двух препаратов из группы ингибиторов обратной транскриптазы) и комбинированной терапии (сочетание ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ с ингибиторами протеазы ВИЧ).

Наиболее эффективной в настоящее время является так называемая «высокоинтенсивная противоретровирусная терапия» (иногда ее называют «интенсивной», «высоко агрессивной», «тяжелой», «комбинированной» терапией), обычно она проводится в виде тритерапии (два препарата ингибитора обратной транскриптазы из группы нуклеозидных аналогов и один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы или ингибитор протеазы). Более интенсивные схемы применяются при неэффективности ранее проводимой терапии.

При решении вопроса о назначении высокоинтенсивной противоретровирусной терапии, неадекватное проведение которой сопряжено с риском формирования штаммов вируса, устойчивых сразу к нескольким лекарственным препаратам, помимо медицинских критериев необходимо учитывать и социально-психологические критерии — готовность и способность пациента пройти назначенное лечение и связанные с ним обследования в полном объеме.

Для успеха противоретровирусной терапии крайне важно своевременное ее назначение и выбор оптимальной, с точки зрения эффективности и переносимости, схемы.

Поскольку для успеха противоретровирусной терапии ВИЧ-инфекции особенно важно максимально избегать любых нарушений приема лекарств, при выборе терапевтической схемы приходится учитывать удобства приема препаратов пациентом, а также его способность и желание проводить лечение строго в соответствии с назначенной схемой. При прочих равных условиях предпочтение следует отдавать схемам, связанным с меньшим числом применяемых таблеток (капсул) и отсутствием необходимости приема лекарств во время рабочего дня.

Немаловажное значение имеют цена входящих в терапевтическую схему препаратов и надежность их поставок. Поэтому выбор схем терапии следует

определять в соответствии с имеющимися ресурсами.

В настоящее время рекомендуется назначать противоретровирусные препараты по схемам высокоинтенсивной терапии, но если по каким либо причинам проведение оптимально эффективной схемы лечения невозможно, назначается менее интенсивная схема.

2.2. Применение отдельных схем противоретровирусной терапии

2.2.1. Монотерапия ингибиторами обратной транскриптазы нуклеозидных аналогов

Монотерапия может применяться по курсовой схеме при невозможности, по каким либо причинам, проведения более интенсивного лечения. Монотерапия может проводиться по следующим схемам: Тимазид (АЗТ), капсулы по 0,1 г по 2 капсулы 3 раза в день (0,6 г в сутки).

Фосфазид (Ф-АЗТ), таблетки по 0,2 г, по 2 таблетки 2 раза в день (0,8 г в сутки) или по 1 таблетке (0,2 г) 3 раза в день (суточной дозе 0,6 г).

При невозможности проведения монотерапии азидотимидином или фосфазидом может использоваться d4Т или, в крайнем случае, ddl.

Критерием для смены терапии, как недостаточно эффективной в течение 12 недельот ее начала, может являться хотя бы одно из ниже перечисленных изменений:

- Клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции (переход в фазу прогрессирования или в более позднюю стадию, появление новых вторичных заболеваний) позже, чем через 4 недели от начала лечения.
- Снижение СО4-лимфоцитов более, чем на 30% от исходного (к моменту начала лечения) уровня (если это не вызвано бактериальным или вирусным заболеванием, не связанным с ВИЧ, или прививкой).
- Отсутствие снижения концентрации РНК ВИЧ в крови через 4 недели (если в течение этого времени не было бактериального или вирусного заболевания, не связанного с ВИЧ, или прививки). По окончании 12-недельного курса проводится контрольное обследование (см. приложение).

Если у больного не выявлено клинических признаков ухудшения состояния и прогрессирования болезни, в лечении делается перерыв на 3 месяца, после чего проводится плановое обследование.

При возможности лабораторного контроля за эффективностью лечения показаниями к плановому перерыву в лечении могут быть отсутствие снижения количества CD4-лимфоцитов и снижение уровня вирусной нагрузки.

Если в результате этого обследования выявлено клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции (прогрессирование вторичных заболеваний или появление новых, переход в следующую стадию ВИЧ-инфекции), уменьшение количества CD4-клеток или отсутствие снижения количества вируса в крови более, чем в три раза, необходимо назначение более интенсивной терапии, а если это невозможно, то альтернативного препарата.

2.2.2. Битерапия с применением двух ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ

При битерапии с применением двух препаратов из группы ингибиторов обратной транскриптазы нуклеозидных аналогов в настоящее время используется один из препаратов, действующих в активированных клетках (производные тимидина — АЗТ, Ф-АЗТ, D4Т), и один из препаратов, действующих в неактивированных клетках (производные аденина - ddl или цитозина ddC, ЗТС). При этом преимущество должно отдаваться ddl, поскольку ddC рекомендуется назначать лишь при невозможности назначения других препаратов, а при битерапии с применением ЗТС более высока вероятность развития резистентности.

Битерапия может назначаться при недостаточной эффективности ранее проводимой монотерапии и невозможности по каким-либо причинам проведения высокоинтенсивной противоретровирусной терапии.

Критериями для смены схемы лечения при битерапии, как недостаточно эффективной в течение 12 недель, являются:

- Клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции (переход в фазу прогрессирования или в более позднюю стадию, появление новых вторичных заболеваний) позже, чем через 4 недели от начала лечения.
- Снижение CD4-лимфоцитов более, чем на 30% от исходного (к моменту начала лечения) уровня (если это не вызвано бактериальным или вирусным заболеванием, не связанным с ВИЧ, или прививкой).
- Отсутствие снижения концентрации РНК ВИЧ в крови через 4 недели (если в течение этого времени не было бактериального или вирусного заболевания, не связанного с ВИЧ, или прививки). Возможные результаты и тактика дальнейшего ведения больного при отсутствии изменений в течение заболевания после 12-недельного курса представлены в приложении 14.

2.2.3. Терапия несколькими противоретровирусными препаратами (высокоинтенсивная противоретровирусная терапия)

Под высокоинтенсивной противоретровирусной терапией понимается применение, как минимум, одного препарата из группы ингибиторов протеазы или из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с двумя препаратами из группы ингибиторов обратной транскриптазы нуклеозидных аналогов. Сочетание нуклеозидных аналогов ингибиторов обратной транскриптазы при высокоинтенсивной противоретровирусной терапии подбирается по тому же принципу, что и при битерапии. То есть, берется один из производных тимидина — АЗТ, Ф-АЗТ, d4Т и один из препаратов, не производных тимидина — ddl или ЗТС (при невозможности их назначения — ddC).

Реже и преимущественно в виде альтернативных применяются другие варианты формирования схем противоретровирусной терапии. Их эффективность и безопасность менее изучены. Это схемы с применением трех ингибиторов обратной транскриптазы нуклеозидных аналогов (при этом вместо ингибитора протеазы или ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы применяется абакавир), или сочетание ингибитора протеазы с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы и ингибитором обратной транскриптазы нуклеозидных аналогов.

Вариантом высокоинтенсивной противоретровирусной терапии может

быть одновременное применение четырех и более противоретровирусных препаратов. Это может быть сочетание двух ингибиторов обратной транскриптазы и двух ингибиторов протеазы или добавление в лечебную схему одного из ингибиторов обратной транскриптазы, относящихся к группе нуклеозидных аналогов. Схемы с применением четырех, а иногда и пяти препаратов используются почти исключительно как схемы резерва при неэффективности ранее проводимой терапии. Исключение составляют схемы с применением сочетания ритонавира с другими ингибиторами протеазы.

Обычно высокоинтенсивная противоретровирусная терапия проводится в виде тритерапии. Классическая схема тритерапии (комбинированная терапия) включает в себя два ингибитора обратной транскриптазы и один ингибитор протеазы ВИЧ. В последние годы стали применять схемы, при которых назначается не один, а два ингибитора протеазы, одним из которых является ритонавир, способный значительно увеличивать концентрацию препаратов в крови и замедлять их выведение. В результате ингибиторы протеазы назначаются в меньших дозах и с большими интервалами. В настоящее время считается, что это позволяет повысить эффективность терапии, улучшить ее переносимость, а иногда и снизить стоимость. Кроме того, в последнее время появились схемы высокоинтенсивной противоретровирусной терапии, включающие в себя три ингибитора обратной транскриптазы, один нуклеозидный аналог и два нуклеозидных аналога. Эти схемы, как правило, более дешевые, и на их фоне реже развивается липодистрофия.

При подборе препаратов для составления схемы высокоинтенсивной противоретровирусной терапии необходимо учитывать возможность взаимодействия препаратов, входящих в схему. При этом иногда приходится менять дозы и схемы приема препаратов. Так, при совместном применении нелфинавира с невирапином разовая доза нелфинавира должна быть увеличена с 0,75 до 1,0 г, а суточная доза с 2,25 до 3,0 г. Аналогично, при сочетании индинавира с ифавиренцем разовая доза индинавира увеличивается с 0,8 до 1,0 г, а суточная с 2,4 до 3 г. Это повышает стоимость лечения и увеличивает риск развития побочных эффектов. Особенно сильной коррекции (но уже в сторону уменьшения) требуют дозы ингибиторов протеазы при их сочетании с ритонавиром. При этом стоимость лечения может быть снижена, а риск развития лекарственной непереносимости снижен.

Более подробные данные о противоретровирусных препаратах разных групп приведены в приложении №2, рекомендации по составлению схем высокоинтенсивной противоретровирусной терапии представлены в приложении №.

В качестве терапии первого ряда рекомендуется следующая схема, прошедшая клинические испытания в России:

Фосфазид по 0,4 г 2 раза в сутки, диданозин по 0,2 г 2 раза в сутки, невирапин по 0,2 г 2 раза в сутки, (приложение №). Критериями для смены схемы лечения при высокоинтенсивной противоретровирусной терапии, как недостаточно эффективной в течение 12 недель, являются:

- Клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции (переход в фазу прогрессирования или в более позднюю стадию, появление новых вторичных забо-

леваний) позже, чем через 8 недель от начала лечения. Исключение составляют случаи, когда терапия была начата при уровне CD4-лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, или если известно, что на фоне лечения отмечено значительное снижение «вирусной нагрузки».

- Снижение CD4-лимфоцитов более чем на 30% от исходного (к моменту начала лечения) уровня (если это не вызвано бактериальным или вирусным заболеванием, не связанным с ВИЧ, или прививкой).

- Отсутствие снижения концентрации РНК ВИЧ в крови более, чем на 0,5 log через 4-8 недель или более, чем на 1 log через 24 недели (если в течение этого времени не было бактериального или вирусного заболевания, не связанного с ВИЧ, или прививки). По окончании каждого 12-недельного курса проводится контрольное обследование. Его возможные результаты и тактика дальнейшего ведения больного представлены в приложении №16.

2.3. Оценка эффективности и безопасности противоретровирусной терапии, критерии отмены и смены схемы терапии, назначение резервных терапевтических схем

Для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии с целью ее своевременной коррекции в ходе лечения проводятся плановые обследования, согласно схеме, приведенной в приложении 3. В случае возникновения нежелательных явлений проводятся внеплановые обследования с целью уточнения их связи с течением ВИЧ-инфекции и проводимой терапией.

Для оценки эффективности противоретровирусной терапии используются клинические и лабораторные критерии.

Клинические критерии — оценка прогрессирования ВИЧ-инфекции и течения вторичных заболеваний — являются наиболее доступными показателями клинической эффективности лечения для практического врача и, в долгосрочном плане, наиболее объективными. Однако, вследствие характерной для ВИЧ-инфекции медленной динамики заболевания, длительности инкубационного периода большинства оппортунистических заболеваний, невозможности быстрого восстановления угнетенного иммунитета, при краткосрочном наблюдении они недостаточно достоверны. Поэтому прогрессирование имеющегося или появление нового вторичного заболевания у больного ВИЧ-инфекцией на фоне противоретровирусной терапии в первые 4-8 недель ее проведения обычно не рассматривается как признак ее неадекватности.

Из лабораторных критериев оценки эффективности лечения наиболее информативными в настоящее время считаются определение вирусной нагрузки (концентрации нуклеиновых кислот ВИЧ, чаще РНК) и уровень CD4-лимфоцитов. При хорошем эффекте от лечения к 4-8-й неделе его проведения уровень РНК-ВИЧ должен снизиться приблизительно 3-5,5 раз, а к 12-16-й неделе — более, чем в 10 раз, желательно до неопределяемого уровня. Наблюдается значимое повышение абсолютного числа CD4-лимфоцитов (не менее чем на 30%). Если после 6 месяцев лечения уровень РНК ВИЧ снова становится определяемым, проводится повторное исследование.

Критерии оценки эффективности для отдельных вариантов противо-

ретровирусной терапии (монотерапии тимазидом, битерапии двумя ингибиторами обратной транскриптазы, высокоинтенсивной противоретровирусной терапии) представлены в разделе 2.2. и в приложениях №13, №14, №15.

При подтверждении неэффективности терапии схема лечения изменяется с учетом доступности противовирусных препаратов по схеме, указанной в приложении 16.

2.4. Коррекция терапии при развитии лекарственной непереносимости

При развитии непереносимости одного из компонентов противоретровирусной терапии сначала целесообразно попытаться провести корригирующие мероприятия, не изменяя дозы и схемы приема препаратов. При монотерапии и битерапии возможно снижение дозы и временная отмена препарата. При высокоинтенсивной противоретровирусной терапии, особенно если удалось добиться хорошего эффекта от нее, снижать дозу одного из препаратов или отменять его нежелательно. Следует произвести смену препарата с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений (приложение 9). Необходимо учитывать и возможное взаимодействие с другими препаратами (не только противоретровирусными), входящими в схему лечения больного (приложение 10). При этом нельзя забывать и о препаратах, которые больной в настоящее время не получает, но которые, возможно, будут ему вскоре назначены.

Рекомендуемые варианты замены противоретровирусных препаратов при развитии непереносимости представлены в приложении № 17. Если замена по каким-либо причинам невозможна на латентной стадии (стадии 2) первичных проявлений или 4А, 4Б, а также в фазе ремиссии стадии 4В, во избежание селекции устойчивых штаммов ВИЧ, целесообразна временная отмена всех препаратов, входящих в комплекс противоретровирусной терапии.

2.5. Особенности проведения лечения беременных противоретровирусными препаратами

При назначении противоретровирусной терапии в период беременности или выявлении беременности у женщины, уже получающей противоретровирусную терапию, проводится ее консультирование с разъяснением возможного влияния лечения или отказа от его проведения на ее состояние и на здоровье будущего ребенка.

Показания к назначению терапии у беременных, инфицированных ВИЧ, такие же, как у других больных (химиопрофилактика заражения ВИЧ у плода рассматривается в разделе V). Интенсивность терапии определяется, исходя из имеющихся клинических, иммунологических и вирусологических показаний и данных об особенностях действия препаратов на организм беременной и плода.

В настоящее время ни один из противоретровирусных препаратов не продемонстрировал безопасность для плода при применении в первые 12 недель беременности в хорошо контролируемых клинических испытаниях на людях.

Однако, в исследованиях на животных такая безопасность была проде-

монстрирована для ddl, Ф-АЗТ, ритонавира, саквинавира и нельфинавира. Для остальных препаратов такие исследования либо не проводились, либо показали наличие такой опасности (АЗТ, ddC, ифавиренц).

Способность противоретровирусных препаратов проникать через плацентарный барьер сильно варьирует. Она составляет для АЗТ -85%, для ddC - 30-50%, для ddl - 50%, для d4Т - 76%, для ЗТС - 100%, для невирапина -100%. Для индинавира и саквинавира — очень низкая. Для нельфинавира и ифавиренца — не изучена.

При выявлении обычных показаний до 14 недель беременности вопрос о целесообразности немедленного начала терапии следует решать, исходя из тяжести состояния пациентки, вирусной нагрузки, уровня СБ4-лимфоцитов и срока до окончания первого триместра беременности. Если беременность наступила на фоне уже проводимого лечения, его рекомендуется продолжать, если больная находится в фазе прогрессирования стадии ЗВ или имеет уровень CD4-лимфоцитов менее $0,2 \times 10^5$ /л. При необходимости в терапевтическую схему должны быть внесены изменения с подбором препаратов, наиболее подходящих для применения у беременных. В остальных случаях курс лечения может быть прерван до истечения первого триместра беременности. Если возникает необходимость в отмене одного из компонентов терапии (например, из-за токсичности), лучше временно прекратить весь ее комплекс.

При назначении противоретровирусной терапии у беременных рекомендуется, по возможности, избегать схем, включающих в себя индинавир как препарат, потенциально токсичный для будущего ребенка. При проведении ранее назначенного лечения рекомендуется поменять его на другой ингибитор протеазы. Также не следует применять схемы с применением ифавиренца. Он является наиболее эмбриотоксичным из применяемых ныне противоретровирусных препаратов (может нарушать развитие плода).

Если лечение приходится назначать в первые 14 недель беременности, предпочтительнее схемы, включающие фосфазид (Ф-АЗТ) и ddl, как препараты, наименее опасные для плода на этих сроках беременности. При проведении ранее назначенной терапии рекомендуется заменить АЗТ или d4Т на фосфазид, а ddC или ЗТС на ddl. Из ингибиторов протеазы предпочтение отдается нельфинавиру.

При выборе между АЗТ и d4Т у беременных предпочтение отдается АЗТ, как препарату с доказанной способностью снижать риск внутриутробного инфицирования плода. Если больная уже получает d4Т, его нужно заменить на АЗТ (если для последнего нет противопоказаний). Если же по каким-либо причинам больная продолжает получать d4Т вплоть до родов, рекомендуется при их начале осуществлять химиопрофилактику передачи ВИЧ при родах с применением АЗТ (при отсутствии в анамнезе угрожающих жизни побочных реакций на его введение) или невирапина (см. раздел V). Прием d4Т на время введения АЗТ необходимо прекратить.

Беременные, получающие противоретровирусную терапию с участием ингибитора протеазы, должны быть инструктированы относительно симптомов гипергликемии для самоконтроля. Исследование уровня глюкозы в крови

должно проводиться не реже 1 раза в 2 недели.

Любой из зарегистрированных в России противоретровирусных препаратов, даже несмотря на наличие потенциальной опасности для плода, может применяться, если нет возможности применить вместо него менее опасный препарат.

Рекомендации по назначению и проведению противоретровирусной терапии у беременных обобщены в приложении № 18.

2.6. Особенности химиотерапии ВИЧ-инфекции у детей

При назначении противоретровирусной терапии ребенку проводится консультирование как самого ребенка, так и его родителей (или официальных опекунов).

Данные о дозировках и особенностях применения отдельных противоретровирусных препаратов у детей представлены в приложении №19.

Клиническим показанием к назначению противоретровирусных препаратов у детей, кроме развития оппортунистических заболеваний, является также задержка психомоторного развития ребенка. Клинические показания для ее назначения у детей и взрослых одинаковы.

Общие принципы назначения и проведения противоретровирусной терапии у детей сходны с таковыми у взрослых.

Следует лишь отметить, что у детей чаще, чем у взрослых, встречаются такие проявления заболевания, как тромбоцитопения (как бессимптомная, так и сопровождающаяся гемморрагическим синдромом), анемия. Эти состояния в большинстве случаев требуют не только соответствующей патогенетической терапии, но и назначения противоретровирусной терапии. Однако, для такой терапии не должны применяться препараты, способные вызывать тромбоцитопению или анемию.

Иммунологическими показаниями к назначению терапии являются признаки иммунодефицита у детей (см. раздел II.6.2.3.)

Вирусологическим показанием является значительное (с учетом возраста) повышение вирусной нагрузки в динамике, а также повторно зарегистрированный высокий уровень концентрации РНК ВИЧ -> 100000 копий в мл (5,0 lg) у детей в возрасте до 30 месяцев и 20000 копий в мл (4,3 lg) у детей старше этого возраста.

Детям до 1 года с окончательно установленным диагнозом ВИЧ-инфекции противоретровирусную терапию рекомендуется назначать независимо от клинических, иммунологических и вирусологических данных. При этом больным в стадии 2А, 2Б, 3 при отсутствии иммунодефицита или его умеренном уровне (химиопрофилактика рецидивов). Кроме того, ее рекомендуется проводить и при частых рецидивах нетяжелых оппортунистических заболеваний (локализованный кандидоз, простой герпес).

Рекомендации по лечению наиболее распространенных заболеваний приводятся в приложениях 20-23.

V. ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

1. Химиопрофилактика перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку

Передача ВИЧ от матери ребенку возможна в период беременности, при родах и при грудном вскармливании

Для предотвращения инфицирования ребенка при грудном вскармливании рекомендуется детей, родившихся от ВИЧ-инфицированной женщины, не прикладывать к груди и не кормить материнским молоком. При невозможности вскармливания без материнского молока должна проводиться его пастеризация.

Применение химиопрофилактики передачи ВИЧ от зараженной женщины ее ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания молоком инфицированной женщины) значительно снижает риск заражения ребенка (с 28-50% до 8%). Такая эффективность при достаточной безопасности для матери и плода доказана лишь для схем с применением азидотимидина и невирапина, которые приводятся в данных рекомендациях.

Химиопрофилактика перинатального заражения ВИЧ включает в себя:

- Химиопрофилактику в период беременности.
- Химиопрофилактику в период родов.
- Химиопрофилактику для новорожденного.

Наиболее успешные результаты получаются при проведении всех трех компонентов химиопрофилактики, однако, если какой-либо из компонентов провести не удастся (например, вследствие позднего выявления ВИЧ-инфекции у женщины), это не является основанием для отказа от следующего этапа.

При назначении химиопрофилактики женщине проводят консультирование, в ходе которого ее информируют о целях этого мероприятия, вероятности рождения зараженного ребенка при проведении профилактики и отказе от нее, возможных побочных эффектах применяемых препаратов (приложение 24).

Химиопрофилактика в период беременности.

Назначение химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ осуществляется независимо от наличия показаний для проведения противоретровирусной терапии при сроке беременности 14 недель (более раннее назначение не рекомендуется из-за возможного тератогенного эффекта). Если ВИЧ-инфекция у беременной была выявлена на более поздних сроках, химиопрофилактика начинается как можно раньше (с момента установления диагноза).

Азидотимидин назначается перорально в дозе 0,2 г 3 раз в день (суточная доза 0,6 г) на весь срок беременности. При плохой переносимости АЗТ назначается Ф-АЗТ в суточной дозе 0,6 г (по 0,2 г 3 раза в день).

Химиопрофилактика во время родов.

Для снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку во время родов разработано несколько схем химиопрофилактики:

1. Азидотимидин в форме раствора для внутривенного введения назначается при начале родовой деятельности. В течение первого часа он

вводится из расчета по 0,002 г/кг, затем (если потребуется) из расчета 0,001 г/ кг/час до завершения родов.

2. Азидотимидин перорально - 0,3 г при начале родовой деятельности. Затем по 0,3 г каждые 3 часа до окончания родов.

3. Невирапин - таблетка 0,02 г однократно при начале родовой деятельности (прием азидотимидина, если пациентка получала его во время беременности, не прекращается до завершения родов).

4. Фосфазид перорально - 0,6 г при начале родовой деятельности. Затем по 0,4 г каждые 4 часа.

Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного.

Этот этап начинается с 8-го часа после рождения. Могут применяться жидкие пероральные формы азидотимидина и невирапина.

Азидотимидин применяется перорально в сиропе из расчета 0,002 г/кг каждые 6 часов в течение 6 недель.

Невирапин - суспензия, перорально из расчета 0,002 г/кг 1 раз в день в течение 3 дней.

Если ребенку, рожденному от ВИЧ-инфицированной матери, химиопрофилактика в период беременности и родов не проводилась, и химиопрофилактика в период новорожденности не была начата в течение первых трех суток после рождения, ее начало бессмысленно.

После родов вопрос о необходимости проведения женщине противоретровирусной терапии решается на основании общих показаний.

Поскольку считается, что риск трансплацентарного заражения особенно велик на поздних сроках беременности, рекомендуется на 36-й неделе беременности в плановом порядке госпитализировать пациентку и стимулировать родоразрешение или провести операцию «кесарева сечения».

2. Химиопрофилактика парентерального и полового заражения

Теоретически, применение противоретровирусных препаратов лицам, подвергшимся риску заражения ВИЧ, может снизить этот риск. Наиболее эффективными препаратами для этого должны быть ингибиторы обратной транскриптазы, которые, в отличие от ингибиторов протеазы, действуют до того, как произошла интеграция генетического материала вируса в клетки хозяина. При этом теоретически наиболее эффективными должны быть ингибиторы обратной транскриптазы — нуклеозидные аналоги, которые не требуют времени на фосфорилирование. Однако на практике этот вопрос изучен плохо.

Методы профилактики парентерального заражения ВИЧ разработаны, в основном при проведении профилактики медицинским работникам, получившим травмы инструментом, контаминированным ВИЧ. Доказать эффективность этих мероприятий достаточно сложно, учитывая низкую вероятность заражения ВИЧ, которая составляет при попадании контаминированной ВИЧ крови на слизистую оболочку 0,09%, а при уколе инструментом, загрязненным ВИЧ положительной кровью, -0,33%.

Доказана эффективность следующей схемы химиопрофилактики (риск заражения снижается на 79%). Азидотимидин (АЗТ) перорально по 0,2 г 3 раза

в сутки в течение 4 недель. Эффективность этой схемы для снижения вероятности полового заражения ВИЧ не доказана.

Хотя большая в сравнении с АЗТ эффективность более интенсивных схем для профилактики ВИЧ-инфекции не доказана, в настоящее время, если произошел укол или порез инструментом, загрязненным ВИЧ+ субстанцией, рекомендуется применять одну из схем высокоинтенсивной терапии в течение 4 недель.

Химиопрофилактику надо начинать как можно раньше (желательно в первые минуты после возможного заражения) и сочетать с местной обработкой. Рекомендуется выдавить кровь из раны, обработать рану раствором йода, промыть слизистые, на которые попал зараженный материал (не тереть!) и обработать их растворами антисептиков (спирт, борная кислота, азотнокислое серебро и т.д.). Если с момента возможного заражения прошло более 72 часов, химиопрофилактика считается нецелесообразной.

При назначении химиопрофилактики проводят консультирование, в ходе которого дается информация о вероятности заражения при имевшемся у больного факторе риска, о степени эффективности проводимой химиопрофилактики и о ее возможных побочных эффектах. Необходимо также указать, что эффективность химиопрофилактики (снижение риска заражения) доказана лишь для профилактики парентеральной, но не половой передачи ВИЧ. Таким образом, применение противоретровирусных препаратов с целью возможного снижения риска полового заражения ВИЧ может быть рекомендовано не как самостоятельный метод, а лишь в случаях «аварии» при применении презерватива (разрывы и т.д.). Поскольку действие противоретровирусных препаратов на сперматогенез не изучено, не следует рекомендовать профилактическое применение противоретровирусных препаратов половому партнеру ВИЧ-инфицированной женщины, если они используют секс без презерватива с целью зачатия ребенка.

VI. ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ВТОРИЧНЫХ (ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Химиопрофилактика (превентивная терапия) вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией проводится по эпидемиологическим, клиническим и иммунологическим показаниям.

В данном разделе затрагиваются преимущественно вопросы превентивной химиотерапии. Химиопрофилактика рецидивов после проведенной терапии острого периода (поддерживающая терапия) подробно описывается в руководствах по терапии вторичных заболеваний.

1. Химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии

Химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии проводится больным ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4-лимфоцитов ниже $0,2 \times 10^6$ /л (превентивная терапия) и больным, ранее перенесшим пневмоцистную пневмонию (химиопрофилактика рецидивов).

При неизвестном уровне CD4 профилактика пневмоцистной пневмонии

проводится больным в стадии 4Б в фазе прогрессирования и при наличии легочной патологии, а также всем больным в стадии 4В.

Препаратом первого ряда является Trimetoprim + Sulfamethoxazole (Бисептол, Септрин, Бактрим). Таблетки для взрослых содержат 0,08 г триметоприма и 0,4 г сульфаметоксазола, таблетки для детей по 0,02 г и по 0,1 г этих препаратов соответственно. Для превентивной терапии он назначается 3 дня подряд каждую неделю по 2 таблетки взрослым. Детям препарат назначается с уменьшением дозы соответственно весу в виде детских таблеток или сиропа.

Для профилактики рецидивов после окончания курса лечения острого процесса препарат принимается в тех же суточных дозах ежедневно. При непереносимости бисептола может применяться Дапсон (Dapsone) по 0,05 г в сутки ежедневно.

2. Химиопрофилактика грибковых инфекции

Грибковые поражения (преимущественно кандидозной этиологии) являются одним из наиболее частых и ранних вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией. При отсутствии профилактики и адекватного лечения они могут стать причиной гибели больного даже с относительно умеренно выраженным (для пациента с ВИЧ-инфекцией) дефицитом иммунитета.

Превентивная терапия грибковых поражений осуществляется при проведении больным ВИЧ-инфекцией антибиотикотерапии, независимо от стадии заболевания и уровня CD4-лимфоцитов. Кроме того, при уровне CD4-лимфоцитов менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$ превентивная терапия назначается независимо от стадии заболевания, даже если антибиотикотерапия не проводится.

В стадии 4 после завершения лечения острой стадии рецидивирующих локализованных грибковых заболеваний, а также органных или генерализованных поражений, проводится поддерживающая терапия.

Могут применяться следующие схемы химиопрофилактики грибковых поражений у больных ВИЧ-инфекцией (они могут применяться как для превентивной терапии, так и для поддерживающей терапии):

- №1 Нистатин 2,0 г в сутки ежедневно
- №2 Нистатин 4,0 г в сутки ежедневно (не более 10 дней)
- №3 Кетоконазол 0,2 г ежедневно
- №4 Флуконазол 0,15 г один раз в неделю
- №5 Флюконазол 0,05 г ежедневно
- №6 Флюконазол 0,1 г ежедневно
- №7 Амфотерицин В 0,001 г/кг 1 раз в неделю в/в
- №8 Итраконазол 0,2 г ежедневно

Рекомендуется первоначально назначать схемы, имеющие меньший номер, и при отсутствии или потере эффекта переходить на следующую. При выборе схемы профилактики для конкретного больного необходимо также учитывать побочные эффекты препаратов и их взаимодействие с другими лекарствами. В частности, если проведение химиопрофилактики микозов препятствует проведению полноценной противоретровирусной терапии, предпочтение отдается противоретровирусной терапии.

При проведении больному ВИЧ-инфекцией антибиотикотерапии, если уровень CD4-лимфоцитов неизвестен, в стадии 3, 4А, 4Б профилактику начинают со схемы № 1, в стадии 4В — со схемы №4. Если, независимо от стадии ВИЧ-инфекции, CD4 не менее $0,2 \times 10^9$ /л, профилактика начинается со схемы № 1, если уровень CD4 от 0,05 до 0,2 — со схемы №4, если показатель CD4 менее 0,05 — со схемы №6.

Всем пациентам с уровнем CD4-клеток менее $0,05 \times 10^5$ /л, независимо от стадии ВИЧ-инфекции и от наличия антибактериальной терапии, назначается схема №6 (профилактика криптококкового менингита).

При появлении признаков грибковой инфекции на фоне химиопрофилактики препарат назначают в лечебных дозах.

3. Химиопрофилактика микобактериозов

Первичная профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией проводится:

- Лицам, имевшим контакт с больными открытыми формами туберкулеза, независимо от стадии ВИЧ-инфекции и уровня CD4-лимфоцитов.
- Больным в стадии 4Б, 4В при неизвестном уровне CD4-лимфоцитов.
- Больным с уровнем $CD4 < 0,3 \times 10^9$ независимо от стадии ВИЧ-инфекции, если они имели контакте больными активным туберкулезом легких (даже если микобактерии из мокроты у тех больных выделить не удалось).
- При появлении положительной реакции Манту 5 МЕ туберкулина (зона уплотнения более 5 мм), если ранее эта реакция была отрицательна.
- Больным в стадии 3 ВИЧ-инфекции при неизвестном уровне CD4 или при $CD4 > 0,5 \times 10^9$ независимо от стадии болезни при наличии положительной реакции Манту (зона уплотнения более 5 мм).
- Больным в стадии 4А, 4Б, 4В ВИЧ-инфекции при неизвестном уровне CD4 или при $CD4 < 0,5 \times 10^9$ /л независимо от стадии болезни при наличии положительной реакции Манту (зона уплотнения более 5 мм).

Для профилактики туберкулеза назначается изониазид по 0,3 г в сутки в сочетании с пиридоксином (витамин В6) по 0,05 г в сутки. Альтернативная схема лечения при резистентности к изониазиду — рифампицин по 0,6 г в сутки + пиперазид 20 мг./кг в течение 2 месяцев. Продолжительность химиопрофилактики туберкулеза при назначении по эпидемиологическим показаниям — 12 недель, при назначении по поводу выража туберкулиновой пробы или ее положительного значения - 12 месяцев.

Профилактика атипичных микобактериозов проводится независимо от стадии ВИЧ-инфекции при $CD4 < 0,05 \times 10^9$ /л. Применяется азитромицин 1,2 г в неделю или рифабутин — 300 мг/день

4. Химиопрофилактика цитомегаловирусной инфекции

Обследование на наличие ЦМВ проводится методом ПЦР 1 раз в 3 месяца пациентам с уровнем CD4-лимфоцитов менее $0,05 \times 10^9$ /л. Химиопрофилактика цитомегаловирусной инфекции назначается при наличии в крови ДНК ЦМВ, определенного методом ПЦР, независимо от стадии и фазы ВИЧ-

инфекции. Применяется ганцикловир перорально по 1,0 г 3 раза в сутки.