

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

**Москва
2013**

Учреждения-разработчики:

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

Авторский коллектив:

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

Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зими́на В.Н., Бессараб Т.П., Пронин А.Ю., Цыганова Е.В., Голохвастова Е.Л., Ольшанский А.Я., Царенко С.П., Шимонова Т.Е., Петросян Т.Р., Серебряков Е.М., Набиуллина Д.Р., Иванова Т.В., Орлова-Морозова Е.А. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. – М., 2013 г. – 68 с.

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

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

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

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции

Методология

Метод, применяемый для сбора/селекции доказательств.

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств.

Доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Характеристика
A	Сильный (обязательный)
B	Средний (рекомендуемый)
C	Слабый (возможный вариант ведения больного)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности

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

Методы, используемые для анализа доказательств.

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

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

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

Таблицы доказательств.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций.

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs).

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

Экономический анализ.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций.

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

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

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

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизированы и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате

этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка.

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

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

Рабочая группа.

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

Основные рекомендации.

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

ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция – инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (*human immunodeficiency virus infection – HIV-infection*). ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным путем передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием СПИДа. Клинические проявления СПИДа, приводящие к гибели инфицированного человека – оппортунистические (вторичные) инфекции, злокачественные новообразования и аутоиммунные процессы.

Лабораторная диагностика

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

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

Эти методы могут быть классифицированы следующим образом:

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

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

1. тесты для скрининга на ВИЧ-инфекцию, предназначенные для выявления всех инфицированных лиц;
2. подтверждающие (дополнительные) тесты, предназначенные для идентификации лиц, которые не инфицированы ВИЧ, но на первом этапе давали реактивные результаты в скрининговом тесте. Положительный результат подтверждающих тестов является основанием для постановки лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция».

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

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

Скрининговые исследования на ВИЧ

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

Алгоритм установления лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция»

В Российской Федерации утвержден двухэтапный принцип установления лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция». На первом этапе кровь поступает в скрининговую лабораторию, где подвергается исследованию на наличие антител к ВИЧ и вирусных антигенов с помощью стандартных лабораторных технологий, разрешенных к применению в Российской Федерации (ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ). При получении отрицательного результата, образец признается не содержащим антител к ВИЧ, и дальнейшие исследования прекращаются.

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

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

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

В случае получения реактивного результата во второй и/или третьей тест-системах, образец направляется на исследование в подтверждающем тесте методом ИБ с применением диагностикумов, разрешенных к использованию в Российской Федерации.

В данном методе исследуемый образец инкубируется с мембраной, на которой фиксированы индивидуальные белки ВИЧ, разделенные с помощью электрофореза, либо рекомбинантные белки, имитирующие антигенные детерминанты ВИЧ. При наличии в образце специфических к ВИЧ антител, на мембране образуются темные полосы различной степени интенсивности, соответствующие положению определенных антигенов ВИЧ.

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

Положительными считаются пробы, в которых обнаруживаются антитела, по крайней мере, к 2 из 3 гликопротеидов ВИЧ. Отрицательными признаются сыворотки, в которых не обнаруживаются антитела ни к одному из антигенов ВИЧ.

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

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

В Российской Федерации лабораторные исследования по диагностике ВИЧ-инфекции осуществляются в организациях государственной, муниципальной или частной систем здравоохранения на основании санитарно-эпидемиологического заключения, выдаваемого органами Роспотребнадзора, и лицензии, предоставляемой в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

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

В соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» в целях обеспечения контроля и учета исследований, референс-диагностика должна осуществляться в том же субъекте Российской Федерации, где проводилось скрининговое обследование, в лаборатории уполномоченной специализированной лечебно-профилактической организации, осуществляющей организационно-методическую работу по проведению диагностических, лечебных, профилактических и противоэпидемических мероприятий по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям.

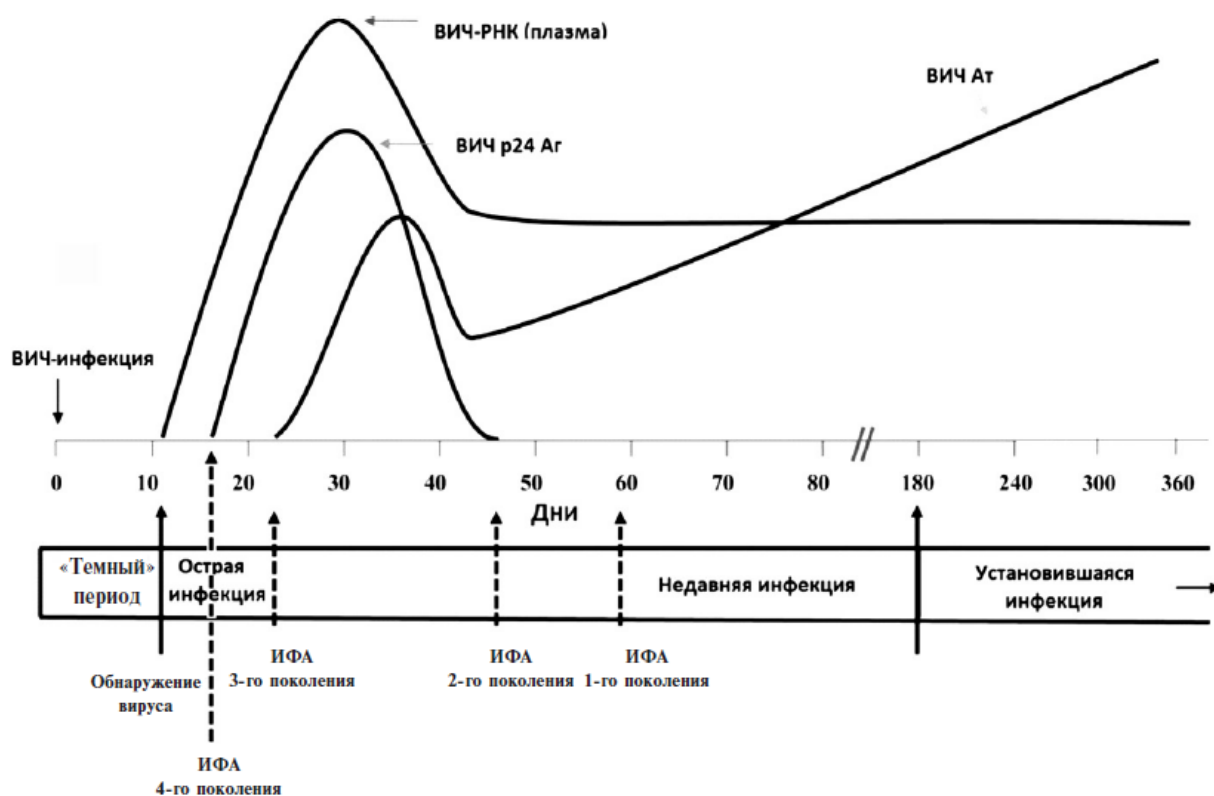


Рис. 1. Последовательность появления лабораторных маркеров ВИЧ-инфекции. Из: *J AIDS*. Vol. 55, Suppl. 2, Dec. 15, 2010, с изменениями.

Трудности в установлении лабораторного диагноза «ВИЧ-инфекция»

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

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

Период «серологического окна» удалось сократить до 2–3 нед с применением тестов для выявления антигена ВИЧ-1 p24. В ИФА тестах четвертого поколения удалось совместить 2 технологии – определение антител к ВИЧ и антигена ВИЧ.

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

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

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

Быстрые тесты

Быстрые тесты для выявления специфических антител к ВИЧ были разработаны еще в конце 80-х годов XX века и определяются как тесты, которые дают результат в течение не более 30 мин. Они приобрели популярность в начале 1990-х, после того как новые технологии дали возможность получить быстрые тесты, сопоставимые по точности с ИФА, если выполнялись тщательно обученным персоналом. Быстрые тесты могут храниться при комнатной температуре и легко транспортируются. Для исследования могут использоваться кровь, сыворотка или плазма. В настоящее время на рынке появились комбинированные тесты, выявляющие одновременно антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и антиген ВИЧ-1 p24.

Область применения быстрых тестов определена нормативной базой:

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

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

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

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

Альтернативные стратегии тестирования на ВИЧ

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

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

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

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

Таблица 3.

Схема лабораторного мониторинга при постановке на диспансерный учет и после начала АРТ

	Постановка на диспансерный учёт	Мониторинг до начала терапии	Начало терапии или её изменение	2 нед после начала терапии	Каждые 3-4 мес	Отсутствие эффекта терапии	Клинические показания
Определение антител к ВИЧ-1/2	+	если ранее диагноз не подтвержден					
Уровень CD4 ⁺	+	каждые 3-6 мес	+		+	+	+
Вирусная нагрузка ВИЧ-1	+	каждые 3-6 мес	+	+	+	+	+
Тест на резистентность	+		+			+	+
Тест на HLA-B*5701			+				
			если предполагается назначение абакавира				
Определение тропизма ВИЧ			+				+
			если предполагается назначение AP CCR5				
Серология, HBV	+		+				+
			если ранее HBsAg «-»				
Молекулярно-биологическое исследование, HBV							+
Серология, HCV	+						+
Молекулярно-биологическое исследование, HCV							+
Серология, CMV	+						+
Молекулярно-биологическое исследование, CMV							+
Серология, токсоплазмоз	+						+
Клинический анализ крови, развернутый	+		+		+		+
Биохимический анализ крови	+	каждые 6 мес	+	+	+		+
Анализ мочи общий	+		+		+		+

Пример формулировки диагноза

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

Примеры:

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

Коды по МКБ-10

- B20 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- B20.0 С проявлениями микобактериальной инфекции.
 - B20.1 С проявлениями других бактериальных инфекций.
 - B20.2 С проявлениями цитомегаловирусного заболевания.
 - B20.3 С проявлениями других вирусных инфекций.
 - B20.4 С проявлениями кандидоза.
 - B20.5 С проявлениями других микозов.
 - B20.6 С проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*¹.
 - B20.7 С проявлениями множественных инфекций.
 - B20.8 С проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней.
 - B20.9 С проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней.
- B21 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- B21.0 С проявлениями саркомы Капоши.
 - B21.1 С проявлениями лимфомы Беркитта.
 - B21.2 С проявлениями других неходжкинских лимфом.
 - B21.3 С проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей.
 - B21.7 С проявлениями множественных злокачественных новообразований.
 - B21.8 С проявлениями других злокачественных новообразований.
 - B21.9 С проявлениями неуточненных злокачественных новообразований.
- B22 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней.
- B22.0 С проявлениями энцефалопатии.
 - B22.1 С проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита.
 - B22.2 С проявлениями изнуряющего синдрома.
 - B22.7 С проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.
- B23 Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний.
- B23.0 Острый ВИЧ-инфекционный синдром.
 - B23.1 С проявлениями (персистентной) генерализированной лимфаденопатии.
 - B23.2 С проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.
 - B23.8 С проявлениями других уточненных состояний.
- B24 Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная.
- F02.4 Деменция при болезни, вызванной ВИЧ (B22.0).
- R75 Лабораторное обнаружение ВИЧ.
- Z11.4 Специальное скрининговое обследование с целью выявления инфицирования ВИЧ.
- Z20.6 Контакт с больным и возможность заражения ВИЧ.
- Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ.
- Z71.7 Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ.
- Z83.0 В семейном анамнезе болезнь, вызванная ВИЧ.

¹ Современная таксономия: *Pneumocystis jirovecii*.

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Цели АРТ

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

Задачи АРТ

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

Показания для начала АРТ у взрослых

АРТ следует назначать:

- всем пациентам с количеством $CD4^+$ <500 $мкл^{-1}$ вне зависимости от стадии заболевания. (Сила рекомендации для пациентов с количеством $CD4^+$ <350 $мкл^{-1}$ – АІ, для пациентов с количеством $CD4^+$ между 350 и 500 $мкл^{-1}$ – АІІ). Пациентам с количеством $CD4^+$ >500 $мкл^{-1}$ АРТ может быть назначена при готовности принимать терапию пожизненно. Рекомендуется назначить АРТ независимо от количества $CD4^+$ при их быстром снижении (>100 $мкл^{-1}$ в год) (АІІІ);
- всем пациентам независимо от количества $CD4^+$ при наличии клинических проявлений вторичных заболеваний (стадии 4 и 5), особенно при развитии СПИД-индикаторных заболеваний (АІ) (в некоторых случаях АРТ может быть отложена для предотвращения развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС));
- при острой ВИЧ-инфекции (пожизненно) (ВІІІ);
- всем пациентам независимо от количества $CD4^+$ и стадии заболевания в следующих ситуациях:
 - пациентам с активной формой туберкулёза (АІІІ);
 - пациентам с сопутствующим хроническим гепатитом В (ХГВ), если показано его лечение (АІІ), или при наличии признаков тяжёлого хронического поражения печени (АІІ);
 - пациентам с сопутствующим хроническим гепатитом С (ХГС) (СІІІ) (при количестве $CD4^+$ >500 $мкл^{-1}$ АРТ может быть отложена до завершения курса лечения ХГС);
 - пациентам с ВИЧ-ассоциированной нефропатией (АІІ);
 - пациентам с заболеваниями, требующими длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики (АІІІ);
 - беременным (АІІ);
 - пациентам старше 60 лет (ВІІ);
 - при ВН >100.000 копий/мл плазмы (ВІІ);
 - по эпидемиологическим показаниям: инфицированному ВИЧ партнеру в дискордантной паре (АІ), при подготовке ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий (АІІІ).

Антиретровирусные препараты

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

1. нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ).
2. ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ).
3. ингибиторы протеазы (ИП).
4. ингибиторы интегразы (ИИ).
5. ингибиторы слияния (фузии) (ИС).
6. антагонисты рецепторов (АР).

В России разрешено к применению 27 АРП, включая фиксированные комбинации доз (ФКД).

Таблица 4.

Список АРП, разрешенных к применению в России².

№ п/п	Наименование фармакологических групп АРП	Мишени/процессы	Международные непатентованные наименования АРП
1	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	обратная транскриптаза ВИЧ	зидовудин, фосфазид, абакавир, ставудин, диданозин, ламивудин, тенофовир, зидовудин+абакавир+ламивудин, зидовудин+ламивудин, абакавир+ламивудин, тенофовир+эмтрицитабин
	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		невирапин, эфавиренз, этравирин, рилпивирин
2	ингибиторы протеазы (ИП)	протеаза ВИЧ	лопинавир+ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, типранавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир ³ , ритонавир (бустер)
3	ингибиторы интегразы (ИИ)	интеграза ВИЧ	ралтегравир
4	ингибиторы слияния (фузии) (ИС)	слияние ВИЧ с клеткой (фузия)	энфувиртид
5	антагонисты CCR5-рецепторов (АР)	взаимодействие ВИЧ с CCR5-рецептором	маравирок

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

³ В настоящее время не применяется.

Антиретровирусные препараты, используемые у взрослых

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых используются препараты:
НИОТ

Абакавир (ABC)

Таблетки.

300 мг 2 раза в сут или 600 мг 1 раз в сут.

Перед назначением выполнить тест на HLA-B*5701.

При отмене препарата (РГЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа) повторное назначение противопоказано!

Ламивудин (3ТС)

Таблетки.

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

Диданозин (ddI)

Капсулы.

Масса тела <60 кг – 250 мг 1 раз сут, за 1,5 часа до еды или через 2 часа после еды⁴.

Масса тела от 60 кг – 400 мг 1 раз сут, за 1,5 часа до еды или через 2 часа после еды.

Зидовудин (AZT)

Капсулы.

300 мг 2 раза в сут.

Ставудин (d4T)

Капсулы.

30 мг 2 раза в сут.

Тенофовир (TDF)

Таблетки.

300 мг 1 раз в сут.

Абакавир/Ламивудин (ABC/3ТС)

Таблетки.

600 мг/300 мг 1 раз в сут.

Перед назначением выполнить тест на HLA-B*5701.

При отмене препарата (РГЗТ) повторное назначение противопоказано!

Зидовудин/Ламивудин (AZT/3ТС)

Таблетки.

300 мг/150 мг 2 раза в сут.

⁴ В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.

В соответствии с современными руководствами (Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Гранат. 2013. 590 с.) рекомендуется принимать препарат не менее чем за 30 минут до еды или не менее чем через 2 часа после еды.

Зидовудин/Ламивудин/Абакавир/ (AZT/3TC/ABC)*Таблетки.*

300/150/300 мг 2 раза в сут.

Перед назначением выполнить тест на HLA-B*5701.

При отмене препарата (РГЗТ) повторное назначение противопоказано!

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

300/200 мг 1 раз в сут.

ННИОТ**Эфавиренз (EFV)***Капсулы или таблетки.*

600 мг 1 раз в сут, первые 4 нед принимать натощак, перед сном.

Невирапин (NVP)*Таблетки.*

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

Этравирин (ETR)*Таблетки.*

200 мг 2 раза в сут, принимать после еды.

Рилпивирин (RPV)*Таблетки.*

25 мг 1 раз в сут, принимать во время еды.

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

LPV/r 400мг/100мг 2 раза в сут.

Атазанавир (ATV)*Капсулы.*

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

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

Дарунавир (DRV)*Таблетки.*

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

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

Саквинавир (SQV)*Таблетки.*

1000 мг SQV/100 мг RTV 2 раза в сут, принимать не позднее 2 час после приёма пищи.

Фосампренавир (FPV)*Таблетки.*

700 мг FPV/RTV 100 мг 2 раза в сут.

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

1400 мг FPV 2 раза в сут.

Типранавир (TPV)*Капсулы.*

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

Индинавир (IDV)*Капсулы.*

800 мг IDV 3 раза в день (каждые 8 час), больным необходимо выпивать больше 1,5 л жидкости в сут.

400 мг IDV/RTV 100 мг 2 раза в сут, больным необходимо выпивать больше 1,5 л жидкости в сут.

ИС**Энфувиртид (ENF)***Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 90 мг/мл.*

90 мг 2 раза в сут.

ИИ**Ралтегравир (RAL)***Таблетки.*

400 мг 2 раза в сут.

АР**Маравирок (MVC)***Таблетки.*

300 мг 2 раза в сут (в комбинациях с рядом ННИОТ и ИП необходима коррекция доз).

Выполнение анализа на тропизм вируса перед началом терапии.

Схемы АРТ**Характеристика схем АРТ**

Пациенту одновременно назначают не менее 3-х АРП. Лечение проводится пожизненно.

Последовательность назначения схем АРТ

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

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

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

Схемы третьего ряда назначают при неэффективности схем второго ряда.

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

Предпочтительные, альтернативные и приемлемые схемы АРТ

Предпочтительные – схемы, оптимальные по совокупности параметров: эффективность, безопасность, переносимость, удобство приёма, экономичность.

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

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

АРТ первого ряда

Факторы, которые необходимо учитывать при выборе начальной терапии

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

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

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

Схемы АРТ первого ряда

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

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется использовать следующие комбинации препаратов TDF+3TC или TDF+FTC или ABC+3TC. Третьим компонентом рекомендуется использовать EFV или RPV из класса ННИОТ, DRV, ATV, FPV или LPV, бустированные RTV, из класса ИП и RAL из класса ИИ.

В альтернативных схемах в качестве нуклеозидной основы рекомендуется применять комбинации препаратов ZDV+3TC. Третий компонент – NVP из класса ННИОТ, или SQV из класса ИП, или MVC из класса АР. В качестве альтернативной схемы также рекомендуется использовать комбинацию из трех НИОТ ABC/3TC/ZDV у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулёз (при уровне ВН не более 100.000 копий/мл у наивных пациентов). Перед назначением ABC необходимо провести тестирование на наличие аллеля HLA-B*5701.

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

Таблица 5.

Предпочтительные и альтернативные схемы первого ряда АРТ

		Предпочтительная схема	Альтернативная схема
2 НИОТ		TDF+3TC или ABC*+3TC или TDF+FTC	ZDV+3TC
плюс			
третий компонент	ННИОТ	EFV RPV	NVP
	ИП	ATV/RTV DRV/RTV FPV/RTV LPV/RTV	SQV/RTV
	ИИ	RAL	
	АР		MVC**
или			
3 НИОТ			ABC/3TC/ZDV*

**) рекомендуется предварительно выполнить тест на HLA-B*5701*

***) предварительно необходимо провести тест на определение тропизма ВИЧ*

Рекомендации по АРТ у особых категорий пациентов

АРТ у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией

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

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

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

АРТ у пациентов с анемией или гранулоцитопенией

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

АРТ у беременных, нуждающихся в терапии, и с целью профилактики передачи ВИЧ ребенку⁵

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

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

АРТ назначаемая беременным должна включать не менее трех препаратов: 2 НИОТ+ИП или схемы, состоящей из трех НИОТ.

В схему АРТ у беременной рекомендуется включить ZDV; при наличии противопоказаний к его использованию – заменить его на ABC или TDF. При наличии у беременной ВГВ рекомендуется избегать назначения TDF, если не требуется лечение ВГВ. В качестве третьего компонента схемы АРТ предпочтительным являются: LPV/г в таблетках (400/100 мг 2 раза в сут, а в III триместре⁶ – 600/150 мг 2 раза в сут), ATV/г в дозе 300/100 мг 1 раз/сут, SQV в дозе 1000/100 мг 2 раза в сут (AI).

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

Сроки и тактика начала приёма АРП в период беременности

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

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

- если у женщины имеются показания к началу АРТ – начать АРТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности;
- если у женщины выявлена ВН >100.000 копий/мл (высокий риск заражения плода) – начать АРТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности;
- если показания к АРТ (за исключением беременности) отсутствуют – начать АРТ сразу после окончания I триместра беременности (с 84 дня).

⁵ «Руководство по применению АРП у ВИЧ-1-инфицированных беременных для поддержания здоровья матери и снижения риска перинатальной передачи ВИЧ-1 в США», DHHS, 2012, Консолидированные рекомендации «Использование антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции». ВОЗ, июнь 2013.

⁶ С 26 нед беременности (175 дня).

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

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности 28 нед и более (или ВИЧ-инфицированная беременная обратилась в эти сроки), рекомендуется незамедлительно начать АРТ по схеме LPV/r+(ZDV/3TC). Приём препаратов следует начать сразу после забора крови для исследований, проводимых перед началом АРТ (определение уровней РНК ВИЧ, CD4⁺, общий и биохимический анализы крови), не дожидаясь их результатов. В случае необходимости после получения результатов лабораторных исследований (например, выявление низкого уровня гемоглобина) назначенная схема может быть скорректирована. При наличии анемии и/или гранулоцитопении у беременных ZDV в схеме АРТ использовать не рекомендуется. Рекомендуется использовать в качестве нуклеозидной основы комбинацию препаратов ABC+3TC.

Тактика проведения АРТ у женщин в родах и после родов

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

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

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

У женщин, не получавших АРТ в период беременности, при невозможности применить в родах внутривенное введение ZDV, в качестве альтернативы возможно применить схему, включающую однократный приём NVP (1 таб 200 мг) + ZDV/3TC в стандартной терапевтической дозе в день родов и в течение 7 дней после родов (ВІІІ).

После завершения беременности рекомендуется продолжить АРТ всем женщинам, независимо от того, был ли у них показания к началу АРТ до беременности, по ранее назначенной схеме (исключение составляет LPV/RTV, через 2 нед после родов увеличенную в ІІІ триместре беременности дозу (3 таб х 2 раза в сут) рекомендуется снизить до терапевтической дозы (2 таб х 2 раза в сут)).

Пациенты старшего возраста (старше 60 лет)

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

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

Пациенты с ВИЧ-ассоциированными когнитивными расстройствами

Основным критерием выбора препаратов для данной категории пациентов является хорошая проникаемость препаратов через гематоэнцефалический барьер. Рекомендуемая схема

для пациентов с когнитивными расстройствами: ZDV или ABC+3TC в сочетании с DRV/RTV, ATV/RTV, FPV/RTV, LPV/r или RAL или MVC. Чтобы схема была эффективной, суммарный балл схемы (сумма баллов по интенсивности проникновения через гематоэнцефалический барьер каждого препарата) должен быть больше или равен 7.⁷

Таблица 6.

Шкала оценки интенсивности проникновения АРП через гематоэнцефалический барьер

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

Пациенты, инфицированные ВИЧ-2

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

АРТ у пациентов с заболеваниями почек

У пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуется назначать TDF и TDF-содержащие препараты, а также с осторожностью использовать ИП ATV и LPV/r, каждый из которых оказывают независимое снижение функции почек. При применении ATV и, возможно, DRV существует также повышенная вероятность развития почечнокаменной болезни. IND не рекомендуется. В качестве нуклеозидной основы целесообразно применять ABC или ZDV+3TC. Применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с высокой митохондриальной токсичностью (ddI, d4T) не рекомендуется.

Для оценки функции почек рекомендуется определение уровней креатинина, мочевины в крови, клиренса креатинина, уровня белка в моче, уровня глюкозы, фосфата в крови и моче, УЗИ почек. Клиренс креатинина рассчитывают по формуле Кокрофта-Голта

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{\text{масса (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах}) \times \text{К}}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

К – коэффициент: для женщин = 0,85; для мужчин = 1

⁷ Letendre S., et al. CROI 2010. Abstr. 172.

Препараты из групп ИП (кроме IDV) и ННИОТ практически полностью выводятся печенью, поэтому при наличии почечной недостаточности у пациента необходимо корректировать суточную дозу только препаратов группы НИОТ.

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

Таблица 7.

АРП и комбинации препаратов, которые нельзя применять в первой схеме терапии⁸

АРП и комбинации (АРП в алфавитном порядке)	Причины, по которым эти препараты и комбинации препаратов не рекомендуется включать в схемы начальной терапии
DRV (не усиленный RTV)	• применение без RTV не изучалось
ddI+TDF (BII)	• высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии; • быстрый отбор штаммов с мутациями резистентности; • риск отсутствия иммунологического ответа/снижения CD4 ⁺ ; • увеличение системного воздействия ddI и его токсичности
ddI+3TC (BIII)	• недостаточная вирусологическая эффективность; • ограниченные данные клинических исследований у пациентов без опыта терапии; • токсичность ddI
ENF (BIII)	• не проводилось клинических исследований с участием пациентов, ранее не получавших АРП; • подкожные инъекции два раза в сут
ETR (BIII)	• недостаточно данных о применении у пациентов, ранее не получавших АРП
FPV (не усиленный RTV) (BIII)	• менее мощный, по сравнению с FPV, усиленным RTV; • вирусологическая неудача режимов, содержащих не усиленный RTV FPV, может привести к возникновению мутаций, вызывающих резистентность к DRV
IDV (не усиленный RTV) (BIII)	• неудобный режим приёма (три раза в сут с требованиями к приёму пищи); • требования к потреблению жидкости; • токсичность IDV
IDV (усиленный RTV) (BIII)	• токсичность IDV; • требования к потреблению жидкости
NFV ⁹ (BI)	• недостаточная вирусологическая эффективность; • диарея
RTV как единственный ИП (BIII)	• большое количество принимаемых таблеток в сут; • непереносимость со стороны ЖКТ; • метаболическая токсичность
SQV (не усиленный RTV) (BI)	• недостаточная биодоступность; • недостаточная вирусологическая эффективность
d4T+3TC (BI)	• выраженные токсические побочные эффекты, в том числе липоатрофия, периферическая нейропатия и гиперлактатемия, в том числе угрожающий жизни лактацидоз; • жировая дистрофия печени и панкреатит

⁸ «Руководство по применению АРП у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1», DHHS, 2013.

⁹ В настоящее время не применяется

Начало АРТ у лиц с поздней презентацией ВИЧ-инфекции

В ряде случаев АРТ приходится начинать у больных с низкими показателями $CD4^+$, высокой ВН, клиническими проявлениями оппортунистических заболеваний, выраженными нарушениями функции печени, почек, гематологическими изменениями. При старте АРТ в условиях стационара у лиц с поздней презентацией ВИЧ-инфекции на ограниченный период времени возможно назначение схем АРТ, включающих препараты альтернативных и резервных режимов. При этом на определенный срок (в среднем 3 мес) в схемах АРТ может быть использован d4T (при анемии) и ENF (при исходно высокой ВН, развернутой клинической картине оппортунистических инфекций с целью подавления репликации ВИЧ и обеспечении более быстрого роста $CD4^+$, а также при нарушениях глотания; активном туберкулёзе). В дальнейшем, при нормализации состояния, пациент переводится на рекомендованные режимы АРТ первой линии, обеспечивающие долгосрочную эффективность и лечения и максимальную переносимость.

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

1. любая моно- и битерапия, из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности (AI);
2. тритерапия препаратами из группы НИОТ (AI) из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности, за исключением комбинации ZDV+3TC+ABC, применяемой в качестве альтернативной схемы у больных ВИЧ-инфекцией туберкулёзом и туберкулёзом при исходном уровне РНК ВИЧ <100.000 копий/мл. Перед назначением данного препарата необходимо провести тестирование на наличие аллеля HLA-B*5701;
3. любое сочетание аналогов одного нуклеозида (AII), которые конкурируют при фосфорилировании, в результате снижают эффективность друг друга. Например, ZDV и d4T (оба препарата являются аналогами тимидина) или 3TC и FTC (препараты являются аналогами цитидина);
4. d4T+ddI (AII) – повышение токсичности и риск развития угрожающих жизни осложнений, в особенности во время беременности;
5. ddI+TDF (AII) – усиление токсичности ddI и тяжёлые побочные эффекты ddI, возможно отсутствие иммунологического ответа на терапию и/или снижение количества $CD4^+$, высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии, быстрое формирование резистентных штаммов вируса при неудаче терапии;
6. Комбинации двух ННИОТ (AI): EFV и NVP или ETV – повышение токсичности, EFV и NVP способны ускорять метаболизм ETR, тем самым снижая его системное воздействие;
7. NVP – женщинам при количестве $CD4^+ >250$ мкл⁻¹, мужчинам – >400 мкл⁻¹ (повышенная вероятность развития гепатотоксичности как проявления реакции гиперчувствительности);
8. ETR+не усиленные RTV ИП – ETR снижает концентрации ИП;
9. ETR+ATV/г или FPV/г – ETR снижает концентрации ИП;
10. ETR пациентам с ВН больше 100.000 копий/мл;
11. IDV+ATV (AII) – повышение токсичности;
12. TDF+ATV у пациентов с почечной недостаточностью;
13. TDF+ATV, не усиленный RTV, снижение концентрации.

Таблица 8.

Преимущества и недостатки различных режимов первой линии терапии

Схема АРТ	Преимущества	Недостатки
2 НИОТ +ННИОТ	высокая вирусологическая и иммунологическая эффективность; возможность избежать развития неблагоприятных явлений, связанных с приёмом ИП; меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с ИП; ниже стоимость по сравнению с ИП; возможность использования препаратов других классов при неудаче терапии	высокий риск развития резистентности вследствие возникновения одной или нескольких мутаций; развитие резистентности к одному препарату, как правило, приводит к развитию перекрестной резистентности к другим препаратам класса ННИОТ; токсичность, связанная с препаратами класса ННИОТ; возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий с препаратами, которые метаболизируются системой цитохрома СYP450
2 НИОТ+ИП	высокая вирусологическая и иммунологическая эффективность; осуществляется одновременное воздействие на два ключевых этапа жизненного цикла ВИЧ (обратную транскриптазу и протеазу); высокий генетический барьер к развитию резистентности – необходимо возникновение нескольких мутаций; возможность избежать нежелательных явлений, связанных с применением препаратов класса ННИОТ	развитие побочных явлений со стороны ЖКТ и метаболических осложнений, таких как нарушения липидного профиля, липодистрофия, снижение чувствительности к инсулину, при длительном применении ИП; большинство ИП рекомендуется применять с усиливающей дозой RTV; взаимодействие с другими препаратами: являются ингибиторами или субстратами изоферментов CYP3A4 (лекарственные взаимодействия более выражены при назначении усиленных RTV ИП); стоимость схем, как правило, выше по сравнению со схемами, включающими ННИОТ
2НИОТ+ИИ	эффективность схемы сравнима с другими схемами; хорошая биодоступность, безопасность и переносимость ИИ; нет значимых взаимодействий с другими группами АРП; нет зависимости от приёма пищи	ниже генетический барьер резистентности по сравнению с ИП; высокая стоимость

Побочные эффекты АРТ и мониторинг токсичности.***Классификация побочных эффектов***

Побочные эффекты подразделяют в зависимости от:

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

Наиболее частые и/или тяжёлые эффекты АРП разных групп представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Частые и/или тяжёлые эффекты АРП разных групп

Угнетение кроветворения в костном мозге	ZDV: анемия, нейтропения
Повышение кровоточивости	Все ИП: ↑частота спонтанных кровотечений, гематурия при гемофилии
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)	НИОТ: ABC и ddI – в некоторых (но не во всех) когортных исследованиях отмечалось увеличение частоты инфарктов миокарда (ИМ) на фоне приёма этих препаратов. Риск развития ИМ был наибольшим у пациентов, у которых также были общепризнанные факторы риска ССЗ. Для ABC данный риск не был подтвержден в мета-анализах РКИ, имеющих более высокую силу доказательности ИП: в некоторых когортных исследованиях отмечалось повышение риска ИМ и инсультов на фоне приёма препаратов этой группы. Риск был наибольшим у пациентов, с наличием общепризнанных факторов риска ССЗ. В отношении ATV и DRV данных пока недостаточно. SQV/г, ATV/г, и LPV/г: удлинение интервала PR. К факторам риска относятся нарушения строения сердца, болезни проводящей системы сердца, кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца, одновременный приём с другими препаратами, удлиняющими интервал PR. SQV/г: удлинение интервала QT в исследовании с участием здоровых добровольцев. К факторам риска относятся сопутствующие заболевания сердца, удлинённый интервал QT или нарушения ритма до начала лечения SQV/г, а также одновременный приём с другими препаратами, удлиняющими интервал QT. Рекомендуется снять ЭКГ перед началом приёма SQV и впоследствии следить за изменениями ЭКГ на фоне терапии
Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС)	НИОТ: EFV – сонливость, бессонница, патологические сны, головокружение, нарушение концентрации внимания, депрессия, психоз, суицидальные мысли. Большинство симптомов притупляются или исчезают через 2–4 нед после начала терапии. Приём препарата на ночь может способствовать уменьшению выраженности побочных эффектов. К факторам риска относятся психические заболевания в анамнезе, одновременный приём препаратов, оказывающих действие на психику и нервную систему, а также ↑концентрации EFV в плазме крови вследствие генетических факторов или повышения всасывания (например, при приёме во время еды) НИОТ: d4T – может вызывать быстро прогрессирующий восходящий парез, напоминающий синдром Гийена-Барре (редко)
Сахарный диабет (СД)/резистентность к инсулину	НИОТ: ZDV, d4T и ddI ИП: сообщалось о развитии СД на фоне приёма ИП (IDV, LPV/г), но данные по риску развития СД получены не для всех ИП
Дислипидемия	НИОТ: d4T>ZDV>ABC: ↑ЛПНП и ТГ НИОТ: EFV – ↑ТГ, ↑ЛПНП, ↑ЛПВП. Все ИП, усиленные RTV: ↑ЛПНП, ↑ТГ, ↑ЛПВП. ↑ТГ: LPV/г = FPV/г и LPV/г>DRV/г и ATV/г
Нарушения работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	НИОТ: тошнота и рвота: ddI и ZDV > другие НИОТ. Панкреатит: ddI ИП: непереносимость со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота). Диарея: часто на фоне приёма NFV. LPV/г >DRV/г и ATV/г
Гепатотоксичность	НИОТ: гепатотоксическое действие оказывают большинство НИОТ. ddI – на фоне длительного приёма препарата регистрировались случаи развития нецирротической портальной гипертензии, в некоторых случаях с варикозным расширением вен пищевода. Жировая дистрофия печени: наиболее часто развивается на фоне

	<p>приёма ZDV, d4T и ddI. Обострение гепатита: у пациентов с сопутствующим гепатитом В после отмены TDF, 3TC (FTC) или после формирования резистентности HBV к этим препаратам возможно развитие тяжёлого обострения гепатита</p> <p>ННИОТ: NVP > другие ННИОТ. NVP: тяжёлый лекарственный гепатит, вызванный NVP, часто сопровождается кожной сыпью или симптомами гиперчувствительности. Среди пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, риск гепатотоксичности выше у женщин, у которых на момент начала приёма NVP количество лимфоцитов $CD4^+ > 250$ мкл⁻¹, и у мужчин, у которых на момент начала приёма NVP количество лимфоцитов $CD4^+ > 400$ мкл⁻¹. У женщин риск выше. Приём NVP в половинной дозе в течение 2 нед с последующим переходом на приём полной дозы уменьшает риск развития сыпи и, возможно, гепатотоксичности, если она связана с гиперчувствительностью. NVP противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжёлой степени (В или С класса по классификации Чайлда-Пью)</p> <p>ИП: все ИП: лекарственные гепатиты и случаи декомпенсации болезни печени (в редких случаях со смертельным исходом) наблюдаются на фоне приёма всех препаратов данной группы с разной степенью интенсивности. На фоне приёма TPV/г случаи гепатотоксичности отмечаются чаще, чем на фоне приёма других ИП. IDV, ATV: желтуха вследствие непрямого билирубинемии TPV/г: противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжёлой степени (В или С класса по классификации Чайлда-Пью)</p>
Реакция гиперчувствительности (РГЧ) (за исключением случаев только кожной сыпи и случаев развития синдрома Стивенса-Джонсона (ССД))	<p>ННИОТ: ABC: перед началом приёма ABC необходимо провести скрининговое типирование на HLA-B*5701. ABC противопоказан пациентам с положительным результатом типирования на HLA-B*5701. Клинические симптомы РГЧ включают (в порядке уменьшения частоты встречаемости): лихорадку, кожную сыпь, общее недомогание, тошноту, головную боль, боли в мышцах, озноб, диарею, рвоту, боли в животе, одышку, боли в суставах, нарушения дыхания. На фоне продолжения приёма ABC выраженность клинических симптомов нарастает. Медианный срок начала симптомов составляет 11 дней от начала приёма препарата; ~ 90% случаев реакций гиперчувствительности развивается в первые 6 нед от начала приёма препарата. После возобновления приёма препарата симптомы появляются в первые часы после приёма первой дозы</p> <p>ННИОТ: NVP: синдром гиперчувствительности, включающий лекарственный гепатит и сыпь, который может также сопровождаться такими клиническими проявлениями, как лихорадка, общее недомогание, быстрая утомляемость (упадок сил), боли в мышцах, боли в суставах, образование пузырей, высыпания на слизистой полости рта, конъюнктивит, отек лица, эозинофилия, гранулоцитопения, лимфаденопатия и нарушение функции почек. Среди пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, риск гепатотоксичности выше у женщин, у которых на момент начала приёма NVP количество лимфоцитов $CD4^+ > 250$ мкл⁻¹, и у мужчин, у которых на момент начала приёма NVP количество лимфоцитов $CD4^+ > 400$ мкл⁻¹. У женщин риск выше. Приём NVP в половинной дозе в течение 2 нед с последующим переходом на приём полной дозы уменьшает риск</p>
Лактацидоз	<p>ННИОТ, в особенности d4T, ZDV и ddI. Клинические симптомы развиваются постепенно. Сначала появляются продромальные симптомы со стороны ЖКТ, потеря веса, общая слабость и быстрая</p>

	утомляемость. Лактацидоз может быстро прогрессировать с появлением тахикардии, тахипное (одышки), желтухи, мышечной слабости, изменений психического состояния, респираторного дистресса, панкреатита и полиорганной недостаточности. Смертность в некоторых сериях клинических случаев достигала 50%, особенно у пациентов с уровнем лактата в сыворотке крови >10 ммоль/л. Повышенный риск: женский пол, ожирение. Изменения лабораторных показателей: ↑уровня лактата (часто >5 ммоль/л), ↑анионный разрыв, ↑АСТ, АЛТ, билирубина. ↑активности амилазы и липазы у пациентов с панкреатитом. ↓pH артериальной крови, уровня бикарбоната в сыворотке крови, уровня альбумина в сыворотке крови
Липодистрофия	НИОТ: липоатрофия: аналоги тимидина (d4T>ZDV). Возможно, чаще развивается при одновременном приёме с EFV, чем при одновременном приёме с усиленным RTV ИП. Липогипертрофия: увеличение жировых отложений на туловище отмечается при применении EFV-, ИП- и RAL-содержащих схем АРТ; однако, причинная связь не установлена
Миопатия/повышение активности КФК	НИОТ: ZDV: миопатия ИИ: RAL: ↑активности КФК, мышечная слабость и рабдомиолиз
Нефротоксичность/уролитиаз	НИОТ: TDF: ↑уровня креатинина в сыворотке крови, протеинурия, гипофосфатемия, потеря фосфата с мочой, глюкозурия, гипокалиемия, метаболический ацидоз без увеличения анионного разрыва. Возможно, одновременный приём ИП увеличивает риск ИП: IDV: ↑уровня креатинина в сыворотке крови, пиурия; гидронефроз или атрофия почек. IDV, ATV: образование камней и кристаллов; адекватная водная нагрузка уменьшает риск
Остеопения/остеопороз	НИОТ: TDF: на фоне приёма TDF отмечается более существенное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) по сравнению с приёмом ZDV, d4T и ABC. Снижение МПК наблюдалось у пациентов, участвовавших в исследованиях, в которых изучалось применение разных схем, содержащих НИОТ в комбинации либо с ННИОТ, либо с ИП
Периферическая нейропатия	НИОТ: периферическая нейропатия (боли и/или парестезии, нижние конечности > верхние конечности): d4T>ddI и ddC (возможны необратимые изменения). d4T: может вызывать быстропрогрессирующий восходящий парез, напоминающий синдром Гийена-Барре (редко)
Сыпь	Все ННИОТ, ИП: ATV, DRV, FPV, AP CCR5: MVC
Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)/токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	НИОТ: ddI, ZDV: зарегистрированы случаи ССД/ТЭН ННИОТ: NVP>DLV, EFV, ETR. Факторы риска для приёма. NVP: Принадлежность к женскому полу. Принадлежность к негроидной, монголоидной (азиатской), латиноамериканской расе. FPV, DRV, IDV, LPV/r, ATV: зарегистрированы случаи ССД/ТЭН

Мониторинг токсичности и изменение схемы АРТ при развитии непереносимости препаратов

Для оценки безопасности проводимой терапии с целью её своевременной коррекции в ходе лечения проводится плановое обследование.

При возникновении побочного эффекта следует оценить степень его тяжести и возможность самостоятельного разрешения. При необходимости замены препарата целесообразно заменить не все препараты, а только то лекарственное средство, приём которого вызвал побочный эффект, с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений. Препарат, вызвавший побочный эффект, желательно

заменять препаратом того же класса, при невозможности такой замены использовать препарат другого класса. При этом нельзя забывать и о препаратах, которые больной в настоящее время не получает, но которые, возможно, будут ему вскоре назначены.

Оценка эффективности и смена АРТ

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

Неудача АРТ

Для определения ВН используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). При хорошем эффекте АРТ уже к 4–8 нед после начала лечения ожидается снижение уровня РНК-ВИЧ приблизительно в 10 раз (то есть на 1 десятичный логарифм), к 12–16 нед лечения – ниже 400 копий/мл, а через 24 нед – менее 50 копий/мл (ниже уровня определения) (AI). К этому же сроку (12–24 нед) можно ожидать и повышения уровня CD4⁺. В дальнейшем, уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подъемы, не превышающие 1.000 копий/мл, ожидается повышение уровня CD4⁺ в среднем на 5–10 мкл⁻¹ в 4 нед (BI). По мере повышения уровня CD4⁺ происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).

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

- отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови ниже 400 копий/мл ($2,6 \log_{10}$) через 12–16 нед или 50 копий/мл ($1,7 \log_{10}$) через 24 нед после начала лечения;
- повышение ВН до уровня >1.000 копий/мл ($3,0 \log_{10}$) в двух повторных исследованиях, если до этого был достигнут неопределяемый уровень;
- отсутствует повышение числа CD4⁺ более чем на 50 мкл⁻¹ в течение года лечения;
- снижение количества CD4⁺ ниже исходного уровня;
- снижение числа CD4⁺ более чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения;
- появляются новые или рецидивируют ранее отмечавшиеся вторичные заболевания (не ранее чем через 12 нед после начала лечения) (C2).

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

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

Факторы, способствующие неудаче АРТ:

- высокий уровень ВН, низкий уровень CD4⁺;
- наличие тяжёлых вторичных заболеваний при начале лечения;
- изначальная резистентность вируса к применяемым препаратам;
- неадекватная предшествующая терапия;
- нарушение пациентом режима приёма лекарств (из-за недостаточной приверженности лечению или развития побочных реакций на приём препаратов);

- неправильное назначение терапии (неправильный режим приёма препаратов, несоблюдение пищевого режима и т.д.)
- сопутствующий приём лекарств, снижающих эффективность какого-либо из компонентов АРТ.

Принципы изменения режима АРТ при неэффективности схемы первого ряда

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

- проводить смену АРТ по результатам теста на резистентность (АРТ);
- при наличии возможностей осуществлять замену препаратов внутри фармакологических групп (АП);
- включать в схему, по крайней мере, два, а лучше 3 АРП (принадлежащих к ≥ 2 фармакологическим группам), которые обладают активностью против данной популяции вируса по результатам проведенных тестов на резистентность;
- при оценке резистентных свойств вируса следует учитывать результаты всех тестов на резистентность и сведения обо всех принимавшихся ранее АРП;
- устранить факторы, препятствовавшие адекватному ответу на прежнюю или текущую схему терапии. Главный фактор – соблюдение режима терапии; к прочим относятся противовирусная активность входящих в схему препаратов, возможные лекарственные взаимодействия, изменения фармакокинетики и фармакодинамики;
- менять схему терапии по причине вирусологической недостаточности следует как можно быстрее во избежание накопления дополнительных мутаций резистентности, сужающих спектр активных АРП для применения в будущем. Исключения составляют ЗТС и FTC;
- не прерывать приём АРП за исключением случаев тяжёлых токсических побочных эффектов;
- если АРТ прервана, тест на резистентность назначается не позднее 2 нед перерыва;
- не ограничиваться добавлением еще одного АРП к неэффективной схеме АРТ.

Схемы лечения пациентов с множественной резистентностью к антиретровирусным препаратам

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

Для лечения больных с множественной резистентностью к АРП возможно назначение в одной схеме ИП и ННИОТ, двух ИП с соответствующей коррекцией доз. С учетом более высокой мутационной защищенности в схемах лечения таких больных рекомендуется DRV/r в дозировке 600/100 мг 2 раза в сут (ВП). В схемах лечения используются ИИ, ИС, АР. В целях быстрого подавления ВП рекомендуется введение в схему препарата ENF в качестве третьего или четвертого компонента схемы. По достижении вирусологической и иммунологической эффективности проводится переключение с препарата ENF на RAL.

Коррекция доз, ИП с ННИОТ, двух ИП, АР (MVC) представлена в таблицах 10–11.

Таблица 10.

Коррекция доз при назначении комбинации АРП

Комбинация препаратов	Дозы препаратов
LPV/r+EFV	LPV/r 600/150 мг 2 раза в сут+EFV в стандартной дозе
LPV/r+NVP	LPV/r 600/150 мг 2 раза в сут+NVP в стандартной дозе
ATV/RTV+EFV	ATV/RTV 400/100 мг во время еды 1 раз в сут+EFV в стандартной дозе
LPV/r+ATV	LPV/r 400/100 мг 2 раза в сут+ATV 300 мг 1 раз в сут
LPV/r+SQV	LPV/r 400/100 мг 2 раза в сут+SQV 1000 мг 2 раза в сут
DRV/RTV+ATV	DRV/RTV 600/100 мг 2 раза в сут+ATV 300 мг 1 раз в сут

Таблица 11.

Коррекция дозы MVC при назначении одновременно с другими препаратами

Препараты, принимаемые одновременно с MVC	Доза и схема приёма
бустированные ИП (за исключением FPV/RTV и TPV/RTV) рифабутин+бустированные ИП кетоназол, итраконазол, кларитромицин	150 мг 2 раза в сут
EFV, ETR рифампицин	600 мг 2 раза в сут

Лечение вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции

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

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

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция)

Лечение манифестной ЦМВ-инфекции.

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

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

Лечение и вторичная профилактика активной ЦМВ-инфекции.

Валганцикловир, 900 мг 1 раз в сут внутрь в течение мес.

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

Инфекция, вызванная вирусом *Varicella zoster*

Ацикловир, 800 мг 5 раз в сут внутрь или по 750–1000 мг 3 раза в сут в/в капельно.

Валакловир, 1 г 3 раза в сут внутрь.

Фамцикловир, 500 мг 3 раза в сут внутрь.

Пневмоцистная пневмония

Схема выбора.

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК), 5/25 мг/кг в сут внутрь или в/в капельно каждые 8 час в течение 21 сут.

Альтернативные схемы.

Клиндамицин, 600–900 мг в/в капельно каждые 6–8 час.

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

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

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

Токсоплазмоз

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

Схема выбора.

Пириметамин/сульфадоксин 25/500 мг, 200 мг из расчёта по пириметамину в сут в первый день, далее 50 мг (при массе тела <60 кг) – 75 мг (при массе тела >60 кг) в сут в сочетании с фолином кальция (по 25 мг) в/м до 6 нед (до элиминации очагов на МРТ головного мозга не менее 75%).

Альтернативные схемы.

ТМП/СМК, 5/25 мг/кг внутрь или в/в капельно 2 раза в сут.

Вторичная профилактика токсоплазмоза – половинные дозы лечебного курса в течение 6 мес после достижения уровня $CD4^+ > 200$ мкл⁻¹.

Саркома Капоши

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

При тяжёлой форме саркомы Капоши, протекающей с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, назначают проспидия хлорид в дозе 100 мг в/м в течение 30 сут, доксорубин липосомальный с индивидуальным подбором дозы.

Кандидозный стоматит

Схема выбора.

Флуконазол, 100 мг внутрь 1 раз в день.

Альтернативные схемы.

Нистатин, 500.000 ЕД внутрь 5 раз в сут.

Кетоконазол, 200 мг внутрь в сут.

Кандидозный эзофагит

Схема выбора.

Флуконазол в дозе 400 мг первые сутки, далее 200 мг в сут внутрь в течение 2–3 нед.

Альтернативные схемы.

Итраконазол, 100–200 мг 2 раза в день в течение 2–3 нед.

Амфотерицин В в дозе 0,3–0,7 мг/кг в сут в/в капельно в течение 5–7 сут.

Вориконазол, с учётом рекомендуемой насыщающей дозы.

Криптококковая инфекция с поражением ЦНС

Схема выбора.

Амфотерицин В, 0,7 мг/кг в сут в/в капельно в сочетании с флуцитозином (внутри по 100 мг/кг в сут) в течение 4–6 нед (индукционная схема). Затем назначают флуконазол в дозе 400 мг/сут в течение 2 мес или до санации СМЖ. Заключительный этап – поддерживающая терапия флуконазолом (по 200 мг/сут) до повышения количества $CD4^+$ до 200 мкл⁻¹ и более.

Альтернативные схемы.

Амфотерицин В (0,7–1,0 мг/кг в сут в/в капельно) в течение 2 нед. Затем флуконазол (внутри по 400 мг/сут) в течение 8–10 нед.

Амфотерицин В липосомальный (4 мг/кг в сут в/в капельно) в течение 2 нед. Затем флуконазол (внутри по 400 мг/сут) в течение 8–10 нед.

Флуконазол (внутри по 400–800 мг/сут) в комбинации с флуцитозином (внутри по 100 мг/кг/сут в течение 10–14 дней) в течение 6–10 нед.

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

Показания к применению иммуноглобулинов:

- Иммунодефицит (с заместительной целью).
- Идиопатические тромбоцитопении с аутоиммунным механизмом развития.

- Тяжёлые бактериальные и вирусные вторичные и сопутствующие заболевания.

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

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

Гепатиты В и С при ВИЧ-инфекции

Терапия хронического гепатита В у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ

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

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

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

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

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

Лечение ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов показано, если:

- концентрация ДНК HBV ≥ 2.000 МЕ/мл независимо от HBeAg-статуса пациента; ДНК HBV ≥ 200 –300 МЕ/мл и имеют место клинические проявления цирроза печени;
- имеются гистологические признаки активного гепатита (индекс активности по METAVIR $\geq A2$ или фиброз $\geq F2$, постоянно повышенная активность АЛТ в отсутствие других причин ее повышения);
- нет показаний для назначения АРТ (количество CD4⁺ > 500 мкл⁻¹, отсутствуют клинические симптомы вторичных заболеваний).

Пациенты, которым не показано лечение ХГВ и ВИЧ-инфекции:

- лечение ВИЧ-инфекции не проводится при отсутствии вторичных заболеваний, уровне CD4⁺ > 500 мкл⁻¹.
- лечение ХГВ не проводится при уровне ДНК HBV < 2.000 МЕ/мл, активности АЛТ в пределах нормы (не более 30 МЕ/л у мужчин и не более 19 МЕ/л у женщин в соответствии с новыми рекомендациями), отсутствии тяжёлого поражения печени (фиброз $< F2$) по данным биопсии или неинвазивных методов оценки степени фиброза.

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

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

Используются следующие препараты и тактика лечения:

- Интерфероны (стандартные и пегилированные).

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

- Нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы HBV.

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

Кроме назначения телбивудина, больным сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ, нуждающимся в терапии только ХГВ, вариантом выбора может быть раннее назначение АРТ, включающей тенофовир, эмтрицитабин или ламивудин, несмотря на количество $CD4^+$, превышающее 500 мкл^{-1} . Рекомендуются начинать АРТ всем больным ВИЧ-инфекцией при наличии показаний для лечения ХГВ.

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

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

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

ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

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

ХГС у больных ВИЧ-инфекцией может приводить к увеличению частоты и скорости прогрессии цирроза, гепатоцеллюлярной карциноме, высокому риску повышения трансаминаз на фоне АРТ.

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

При количестве $CD4^+ < 500$ мкл⁻¹ сначала проводят АРТ, а после увеличения количества $CD4^+$ подключают терапию ХГС (таблица 12).

Таблица 12.

Тактика терапии ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией

АРТ	Количество $CD4^+$ мкл ⁻¹	Течение ВИЧ-инфекции*	Тактика лечения
ранее не проводилась	>500	стабильное	курс терапии ХГС, предложить назначение АРТ
ранее не проводилась	200-500	стабильное	терапия, как ВИЧ-инфекции, так и ХГС. Начать с АРТ, спустя 2-3 мес лечения (после подавления репликации ВИЧ и увеличения числа $CD4^+$) проводить терапию ХГС
ранее не проводилась	<200	нестабильное	начать АРТ, стабилизировать состояние по ВИЧ-инфекции, затем проводить терапию ХГС (после подавления репликации ВИЧ и увеличения числа $CD4^+$)
проводится	>200	стабильное	начать курс терапии ХГС
проводится		нестабильное	добиться стабилизации ВИЧ-инфекции, затем назначить терапию ХГС
АРТ, включающая гепатотоксичные препараты			изменение схемы АРТ, затем проведение курса терапии ХГС

Так же, как и при моноинфекции ХГС, тактика лечения гепатита С у пациентов с коинфекцией определяется результатами качественного определения РНК HCV через 4 нед (БВО – быстрый вирусологический ответ), количественного определения через 12 нед (РВО – ранний вирусологический ответ), а затем качественного определения через 24 и 48 нед. Алгоритм отличается лишь продолжительностью терапии.

Если через 4 нед после начала лечения РНК HCV не определяется (качественный тест), то у больных 2 и 3 генотипами HCV продолжительность лечения может составить 24 нед, а 1 и 4 генотипами – 48 нед – при исходно низком уровне РНК HCV (менее 400.000 МЕ/мл) и отсутствии или минимальных признаках фиброза.

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

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

Больным ВИЧ-инфекцией и острым гепатитом С, вне зависимости от генотипа HCV, показано назначение Peg-IFN+RBV в течение 24–48 нед, при этом лечение гепатита следует начинать как можно раньше.

Схемы терапии ХГС, содержащие препараты ингибиторы протеазы NS3 HCV (телапревир) (Peg-IFN+RBV+TVR), были включены в рекомендации по лечению больных ВИЧ-инфекцией, имеющих сочетанную инфекцию HCV (DHHS, 2013; IAS, 2012; EACS, 2012).

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

У части больных сочетанной инфекцией с генотипом 1 HCV стандартную схему лечения (PegIFN+RBV) также можно использовать как один из вариантов терапии ХГС. К таким пациентам можно отнести лиц с исходно низким уровнем РНК HCV (<400.000 МЕ/мл), имеющих благоприятный генотип IL28B CC, высокое количество $CD4^+$ (>500 мкл⁻¹), при отсутствии у них выраженного фиброза печени ($\leq F2$ по шкале METAVIR) и инсулинорезистентности.

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

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

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

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

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

Препарат телапревир назначают в дозе 750 мг каждые 7–9 час в комбинации с PegIFN и RBV (1000/1200 мг/сут).

В случае терапевтического эффекта через 4 нед тройной терапии (РНК HCV <1.000 МЕ/мл), лечение 3 препаратами продолжают до 12 нед. Если через 12 нед терапии уровень РНК HCV по-прежнему <1.000 МЕ/мл, лечение PegIFN и RBV продолжают до 24 нед.

Если через 24 нед терапии РНК HCV не обнаруживают, лечение по указанной схеме следует продолжить еще на 24 нед (общая продолжительность терапии ХГС составляет 48 нед).

	Не получавшие АРТ пациенты	Рецидив в анамнезе	Отсутствие ответа на терапию в анамнезе
F0-F1	индивидуальное решение*	индивидуальное решение*/трёхкомпонентная терапия	отложить лечение**
F2-F3	трёхкомпонентная терапия	трёхкомпонентная терапия	отложить лечение**
F4	трёхкомпонентная терапия	трёхкомпонентная терапия	трёхкомпонентная терапия индивидуально в каждом конкретном случае

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

*) лечение можно отложить. Рассмотрите вариант терапии PegIFN+RBV и ингибитором протеазы ВГС или только PegIFN+RBV в случае низкой ВН HCV, генотипа IL28B CC, отсутствия инсулинорезистентности и количества $CD4^+$ >500 $мкл^{-1}$.

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

Межлекарственные взаимодействия

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

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

К «благоприятным» препаратам, как правило, относят TDF, FTC, 3TC и ABC.

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

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

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

При сочетанном использовании RBV и ABC отмечено существенное снижение эффективности терапии ХГС.

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

Схема АРТ, включающая 2 НИОТ и EFV может использоваться при условии, что уровень аминотрансфераз не превышает норму более чем в 2,5 раза. В остальных случаях применяются схемы, состоящие из 2 НИОТ (TDF+3TC) и усиленного ингибитора протеазы ВИЧ (ATV, DRV, LPV или SQV, усиленных RTV) или RAL, которые являются наиболее безопасными для лечения пациентов с двойной инфекцией (HIV/HCV).

При невозможности использования TDF можно применять ABC. Замена AZT на TDF или ABC целесообразна лишь в случае одновременного назначения RBV. При применении в составе схемы АРТ ABC суточную дозу RBV следует рассчитывать исходя из массы тела вне зависимости от генотипа HCV (800 мг/сут – при массе тела <50 кг; 1000 мг/сут – 50–75 кг; 1200 мг/сут – >75 кг).

Таблица 13.

Рекомендации по совместному применению ингибиторов протеазы HCV и антиретровирусных препаратов (EACS, 2012)

Схема АРТ	Рекомендации по применению ингибиторов протеазы HCV
вне АРТ	можно применять
RAL+2 НИОТ	можно применять
ETR+2 НИОТ	можно применять
RPV+2 НИОТ	можно применять
ATV/r+2 НИОТ	можно применять
EFV+2 НИОТ	можно применять. TVR в повышенной дозе – 1125 мг каждые 7–9 час

Применение ингибитора интегразы ВИЧ в составе схемы АРТ при терапии ХГС может быть оптимальным выбором, поскольку лекарственные взаимодействия между ралтегравиром и ингибиторами протеазы минимальны. EFV можно использовать совместно с TVR, однако необходимо увеличить дозу TVR до 1125 мг три раза в сут. Возможен одновременный приём других ненуклеозидных ингибиторов ВИЧ (ETR и RPV) и теллапревира. При одновременном использовании TVR и ИП ВИЧ выбор последнего ограничен усиленным ATV/г.

Ошибки в терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

1. Терапию ХГС препаратами PegIFN и RBV назначают больным ВИЧ инфекцией, не получающим АРТ, при количестве $CD4^+$ <500 мкл^{-1} . При отсутствии полного подавления репликации ВИЧ (РНК ВИЧ >50 копий/мл) и количестве $CD4^+$ <500 мкл^{-1} вероятность достижения УВО при терапии ХГС снижается. Пациентам следует назначить АРТ, а после подавления репликации ВИЧ и увеличения количества $CD4^+$ (через 2-3 мес) можно начинать терапию ХГС.

2. Терапию ХГС у больных ВИЧ-инфекцией проводят только PegIFN или комбинацией стандартного IFN и RBV. Вне зависимости от генотипа HCV терапию ХГС у больных ВИЧ-инфекцией следует проводить комбинацией PegIFN и RBV. У больных с генотипом 1 HCV в схему лечения целесообразно включить ингибитор протеазы HCV (BOC или TVR). Применение стандартного IFN в комбинации с RBV или монотерапия PegIFN – у больных ВИЧ-инфекцией не эффективны.

3. При терапии ХГС препаратами PegIFN и RBV \pm TVR у больных ВИЧ-инфекцией в состав схемы АРТ включают ZDV (как правило, в виде комбинации – ZDV/3ТС). Одновременный приём ZDV в сочетании с RBV (\pm BOC или TVR) существенно увеличивает частоту развития анемии, приводит к отмене препаратов и прерыванию терапии ХГС. В качестве нуклеозидной основы в состав схемы АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих лечения ХГС, следует включать TDF+FTC или 3ТС или ABC/3ТС.

4. При терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией в состав схемы АРТ включают ddI. Одновременный приём ddI и RBV приводит к усилению митохондриальной токсичности ddI, развитию молочнокислого ацидоза и отмене терапии. Рекомендуемые сочетания НИОТ в схеме АРТ представлены выше.

5. При терапии ХГС препаратами PegIFN и RBV+TVR у больных ВИЧ-инфекцией в состав схемы АРТ включают EFV, при этом используют стандартную дозу TVR (750 мг каждые 7–9 час). При сочетании EFV и TVR существенно снижаются концентрации последнего, поэтому дозировку TVR следует увеличить до 1125 мг при приёме каждые 7–9 час.

ВИЧ-инфекция и туберкулёз

Клинические проявления туберкулёза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией

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

В период субклинической стадии ВИЧ-инфекции (3 стадия), когда количество $CD4^+$ >500 мкл^{-1} , развитие туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией встречается с такой же частотой, как в популяции, и нередко связано с наличием тесного контакта с бактериовыделителем. В этот период ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулёза. У таких больных туберкулёз нередко выявляется активно при плановом флюорографическом обследовании еще до клинической манифестации. Специфический процесс чаще ограничен поражением лёгких с излюбленной локализацией в сегментах S1, S2, S6 и характерной рентгенологической семиотикой: инфильтрацией из сливающихся очаговых теней с формированием полостей распада. Из клинических форм наиболее часто встречаются инфильтративный и подострый диссеминированный туберкулёз. На фоне не вполне адекватной терапии или низкой приверженности к лечению имеется тенденция к хронизации туберкулёза с трансформацией процесса в фиброзно-кавернозный, хронический диссеминированный, либо цирротический туберкулёз.

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

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

При развитии глубокого иммунодефицита ($CD4^+ < 100 \text{ мкл}^{-1}$) течение туберкулёзной инфекции часто (до 40%) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний (пневмоцистная пневмония, ЦМВ-инфекция, церебральный токсоплазмоз, системный кандидоз, церебральная лимфома и др.), наличие которых определяет клиническую картину и еще более осложняет диагностику.

Выявление туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

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

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

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

Диагностика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

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

Выявление возбудителя (МБТ)

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

Видовая идентификация микобактерий.

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

Определение лекарственной чувствительности возбудителя.

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

Применение молекулярно-генетических методов не устраняет необходимость проведения традиционных культуральных методов.

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

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

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

Лучевое рентгенологическое обследование

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

Морфологическая верификация туберкулёзного воспаления

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

Морфологические проявления туберкулёзного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере прогрессирования иммунодефицита. При гистологическом исследовании тканей у больных ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулёза,

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

Иммунодиагностика (туберкулинодиагностика, Диаскинтест, IGRA-тесты)

Иммунодиагностика – диагностический тест для определения специфической сенсибилизации организма к микобактериям туберкулёза.

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

Серологическая диагностика туберкулёза.

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

Пробная противотуберкулёзная тест-терапия (ex juvantibus)

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

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

Лечение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

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

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

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

Медикаментозная терапия больных сочетанной инфекцией

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

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

- степень иммуносупрессии у больного;
- взаимодействие медикаментов, которые принимает больной, как антиретровирусных, так и противотуберкулёзных препаратов;
- вероятность возникновения, выявления и коррекцию нежелательных явлений;
- вероятность возникновения синдрома восстановления иммунитета.

Противотуберкулёзная терапия у больных ВИЧ-инфекцией

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

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

Также не рекомендовано у больных ВИЧ-инфекцией использование приёма ПТП в интермиттирующем режиме, даже на фазе продолжения.

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

Таблица 14.

Режимы химиотерапии при эмпирическом назначении ПТП
и при различных вариантах ТЛЧ у больных ВИЧ-инфекцией

ТЛЧ	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Эмпирический или при ЛЧ	3 H Rb/R Z E [Str/Km/Am]	6 или 9* H Rb/R E [Z]
Н Е (S)	3 Km/Am Rb/R Z Fq [E]	9 R/Rb Z Fq [E]
МЛУ	8 Cm Fq Z Cs/Trd PAS Pt [Km/Am] [E]	12-18 Fq Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E]

**при туберкулёзном менингоэнцефалите и костно-суставном туберкулёзе*

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Str – стрептомицин; Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолоны последнего поколения, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – ПАСК

При эмпирической терапии (до получения ТЛЧ МБТ) и предположении о сохранении лекарственной чувствительности к наиболее активным препаратам изониазиду и рифампицину назначается режим из 4 препаратов первого (основного) ряда: изониазид+(рифампицин или рифабутин)+пиразинамид+этамбутол (А I). При распространённом и полиорганном туберкулёзе в интенсивной фазе к режиму может быть присоединен аминогликозид. Рифабутин назначается вместо рифампицина, если он предпочтителен с точки зрения взаимодействия с АРТ.

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

При выявлении лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* по крайней мере к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина, по данным теста лекарственной чувствительности на начало настоящего курса химиотерапии, назначают режим из 5 препаратов: (рифампицин или рифабутин)+пиразинамид+этамбутол+фторхинолон последнего поколения+аминогликозид (канамицин или амикацин) или капреомицин. Препараты, к которым имеется устойчивость микобактерий, больному не назначаются, а режим формируется в интенсивной фазе лечения как минимум из 4, а в фазе продолжения как минимум из 3 препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. Основной курс лечения должен составлять не менее 12 мес (А II).

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

При известной устойчивости МБТ к препаратам основного и резервного ряда режим терапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в интенсивной фазе должен включать, как минимум пять препаратов с обязательным применением (аминогликозида или капреомицина)+фторхинолона+пиразинамида. В фазе продолжения назначается 4 препарата с обязательным включением фторхинолона последнего поколения и пиразинамида.

Длительность интенсивной фазы должна составлять минимум 8 мес и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один мес. Основной курс лечения должен составлять не менее 20 мес (А II).

Особые рекомендации имеются при выявлении наиболее тяжёлого варианта множественной лекарственной устойчивости – широкой лекарственной устойчивости (сверхрезистентность), определяемой как устойчивости, по крайней мере, к изониазиду, рифампицину, фторхинолону, аминогликозиду или капреомицину.

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

Схема лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью включает капреомицин, моксифлоксацин, пиразинамид, аминосалициловую кислоту, циклосерин, линезолид, амоксициллин/клавуланат. Ввиду лекарственных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и кларитромицином, применение последнего для лечения ШЛУ ТБ у больных ВИЧ-инфекцией не рекомендуется. В фазу продолжения применяют минимум 4 противотуберкулёзных препарата с обязательным включением моксифлоксацина и линезолида.

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

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

Коррекция стартового эмпирического режима лечения проводится после получения теста на лекарственную чувствительность. Если на фоне противотуберкулёзного лечения в течение 1 мес по эмпирическому режиму без применения АРТ наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить тест на чувствительность ускоренным молекулярно-генетическим методом. Важно помнить, что прогрессирование туберкулёзного процесса в первые 3 мес АРТ (чаще в первый мес) может быть связано с воспалительным синдромом восстановления иммунной системы (ВСВИС). Для дифференциальной диагностики ВСВИС и туберкулёза с множественной лекарственной

устойчивостью необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления устойчивых микобактерий.

АРТ у больных с сочетанной инфекцией

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

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

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

Особые рекомендации по назначению АРТ имеются при развитии туберкулёзного менингита у больных ВИЧ-инфекцией. Таким больным назначение АРТ целесообразно отложить хотя бы на 2 мес после начала противотуберкулёзной терапии. Было замечено, что при немедленно начатой АРТ наблюдалось больше тяжёлых побочных эффектов и клинического ухудшения по сравнению с началом АРТ через 2 мес после начала противотуберкулёзного лечения. При этом ранее назначение АРТ не улучшило показатели выживаемости среди больных туберкулёзным менингоэнцефалитом.

Помимо показаний для начала АРТ и сроков её назначения у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом серьёзной проблемой является выбор оптимальной схемы АРТ с учетом наличия

лекарственных взаимодействий между антиретровирусными и противотуберкулёзными препаратами.

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

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

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

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

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

Предпочтительная схема: зидовудин (или тенофовир или абакавир)+ламивудин+эфавиренз (в стандартных суточных дозировках) при использовании рифабутина (А1). При использовании рифампицина дозу эфавиренза увеличивают до 800 мг/сут, при массе тела пациента >60 кг.

При использовании сочетаний ZDV+3ТС, ABC+3ТС и TDF+FTC для удобства пациентов и повышения приверженности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов – ZDV/3ТС (0,3 г+0,15 г) 2 раза в сут, ABC/3ТС (0,6 г + 0,3 г) 1 раз в сут, TDF/FTC (0,3 г + 0,2 г) 1 раз в сут.

Альтернативные схемы:

- 3 НИОТ (зидовудин+ламивудин+абакавир) в стандартных дозах при исходном уровне РНК ВИЧ <100.000 копий/мл (В2). Предпочтительно использовать комбинированную форму (зидовудин/ламивудин/абакавир – 1 табл. х 2 раза в сут). У больных с уровнем РНК ВИЧ >100.000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема – 2НИОТ+ННИОТ (зидовудин+ламивудин+эфавиренз).

- 2 НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах)+невирапин 0,2 г (1 табл.) 1 раз в сут в течение 14 дней, далее по 0,2 г 2 раза в сут (невирапин назначать женщинам при количестве $CD4^+$ <250 $мкл^{-1}$ и мужчинам – <400 $мкл^{-1}$) (С2). В сочетании с рифампицином уровень невирапина в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов.

- Тенофовир (зидовудин)+ламивудин (в стандартных дозах)+ралтегравир в стандартных дозах при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутина и 0,8 г (2 табл.) 2 раза в сут при использовании рифампицина (А2).

- У пациентов с предшествующим опытом АРТ: 2 НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах)+маравирик 2 раза в сут (A3).

У больных туберкулёзом с исходно низким количеством $CD4^+$ (<100 мкл⁻¹) в качестве четвертого препарата к схеме АРТ (2НИОТ+ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг 2 раза в сут подкожно (в течение 6 мес) (B2).

При использовании в схеме АРТ эфавиренза или ралтегравира, целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (300–450 мг в сут) (B2).

При назначении в составе АРТ ИП ВИЧ, усиленного ритонавиром, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сут) (A1). Не рекомендуется одновременный приём рифампицина и ИП ВИЧ, усиленных стандартной дозой ритонавира.

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

Если необходимо в схеме противотуберкулёзной терапии оставить рифампицин (например, для парентерального введения), увеличивают дозу эфавиренза до 800 мг/сут, при массе тела пациента >60 кг, ралтегравира до 800 мг 2 раза/сут (вне зависимости от массы тела), а препарата маравирик до 600 мг 2 раза в сут (A2).

Профилактика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

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

1. своевременное начало лечения ВИЧ-инфекции. Раннее назначение АРТ до развития выраженного иммунодефицита и вторичных заболеваний;
2. лечение латентной туберкулёзной инфекции противотуберкулёзными препаратами (химиопрофилактика).

Химиопрофилактика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

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

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

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

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

Рекомендованные режимы химиопрофилактики:

1. изониазид (5 мг/кг)+пиридоксин (25 мг/сут)+пиразинамид (25–30 мг/кг) или этамбутол (20–25 мг/кг) в течение 3 мес, затем изониазид (5 мг/кг)+пиридоксин (25 мг/сут) в течение 3 мес. Курс профилактики не менее 6 мес.

2. изониазид (5 мг/кг)+пиридоксин (25 мг/сут) не менее 6 мес.

При хорошей переносимости длительность химиопрофилактики может быть увеличена, если больной ВИЧ-инфекцией продолжает находиться в очаге туберкулёзной инфекции или количество $CD4^+$ сохраняется $<200 \text{ мкл}^{-1}$.

Основным критерием эффективности химиопрофилактики является отсутствие случаев развития активного туберкулёза у лиц, получивших химиопрофилактику, в течение 2-х последующих лет. Если через 2 года после проведения химиопрофилактики туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией количество $CD4^+$ не превышает $350\text{--}500 \text{ мкл}^{-1}$, рекомендовано повторить курс химиопрофилактики.

Наркопотребление и ВИЧ-инфекция

Течение ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ

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

1. Увеличение распространенности употребления наркотических и ненаркотических психоактивных веществ в молодежной среде и в возрастной группе 20–39 лет; суммарный показатель распространенности среди 18–19-летних – 1.025,6 на 100 тыс. населения.

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

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

Известно, что психоактивные вещества оказывают влияние на иммунную систему.

Различный иммуносупрессивный эффект обнаружен у героина, эфедрона, органических растворителей, барбитуратов, транквилизаторов и других психоактивных веществ.

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

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

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

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

В последние годы в перечень инфекционных заболеваний, наиболее часто ассоциируемых с ВИЧ-инфекцией, вошел туберкулёз. Около 40% зараженных ВИЧ-инфекцией потребителей инъекционных наркотиков страдают туберкулёзом лёгких. Среди них в 50 раз чаще, чем среди совокупного населения, развиваются формы туберкулёза, резистентные к противотуберкулёзным препаратам.

Отмечено, что у наркоманов при выявлении у них ВИЧ-инфекции происходит изменение патологического влечения к психоактивным веществам. Если зависимость от психоактивного вещества отсутствовала, то этот психопатологический феномен может внезапно

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

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

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

Наблюдается отдельная категория больных, которые не дают столь выраженной шоковой реакции. Их поведение внешне не меняется. Но под маской безразличия (иногда принимающего характер бравады) исподволь нарастает психопатологическая симптоматика. В случае шоковой реакции, особенно в бессимптомный период развития ВИЧ-инфекции, психическое состояние постепенно вновь улучшается (вплоть до появления чувства относительного благополучия).

Но при наступлении 2 стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции психическое состояние больных вновь может утяжелиться.

В латентной стадии течения ВИЧ-инфекции психическое состояние больных может вновь стабилизироваться. При переходе ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний оно, как правило, ухудшается. На 4–5 стадиях течения ВИЧ-инфекции на первый план могут выйти не функциональные расстройства, а резидуальная патология необратимого или малообратимого характера (когнитивные и амнестические расстройства).

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

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

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

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

Помимо перечисленного отмечается высокая частота различных психических нарушений: расстройства поведения, включая тяжёлую депрессию с суицидальным поведением, невротические и соматоформные расстройства, психопатические реакции.

После прекращения употребления психоактивных веществ в течение нескольких недель и даже месяцев сохраняются желудочно-кишечные нарушения (гастрит, диарея), сердечно-сосудистые расстройства (низкое АД, аритмия). Резко выражены неврологические симптомы (нистагм, тремор, атаксия, судорожные подергивания мышц конечностей, различные центральные синдромы).

После абстинентных состояний развиваются или обостряются оппортунистические заболевания, характерные для 3, 4 и 5 стадий течения ВИЧ-инфекции, что необходимо учитывать при определении стадии ВИЧ-инфекции. При сочетании ВИЧ-инфекции и зависимости от психоактивного вещества изменения личности, связанные с функциональной патологией, носят более многообразный и глубокий характер, чем в «чистых» случаях зависимости. Поэтому они с большим трудом поддаются коррекции.

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

Для данной категории больных характерны более грубые, чем у неинфицированных, страдающих зависимостью от психоактивного вещества, морально-этические дефекты.

При этом они могут носить оттенок бравады, демонстративного пренебрежения общественным мнением, готовностью преступить любые принятые нормы, в том числе требования закона. Такого рода поведение можно рассматривать как агрессивный вариант психологической защиты, возникающий в тяжёлой фрустрирующей ситуации.

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

Острые психозы достаточно редко возникают у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и наркологических заболеваний. Это связано с тем, что инфицирование чаще всего происходит у больных с героиновой наркоманией, а для злоупотребления данным видом психоактивных веществ психотические состояния не характерны. Но при употреблении плохо очищенных опиоидов, их комбинаций с другими видами психоактивных веществ или вообще препаратов иных групп, вводимых в/в (например, амфетаминов), острые психозы наблюдаются довольно часто.

Сочетание с ВИЧ-инфекцией в этих случаях обычно утяжеляет их клиническую картину.

У таких больных описаны тяжёлые варианты делирия: профессиональный или мусситирующий.

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

Нарушения памяти имеют более выраженный характер и возникают чаще, чем в случаях «чистой» зависимости от психоактивного вещества. Если для больных, страдающих опийной

наркоманией, расстройства памяти не характерны, то при присоединении ВИЧ-инфекции они на 2, 3 стадии и особенно отдаленных 4, 5 стадиях течения инфекционного процесса начинают проявляться, что выражается в усугублении и без того недостаточной работоспособности и изменении социальной адаптации больных. На 4 и 5 стадиях ВИЧ-инфекции могут развиваться и более тяжёлые варианты расстройств памяти.

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

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

У больных опийной наркоманией имеет значение изменение иммунологического гомеостаза, проявляющегося в нарушении клеточного звена иммунитета.

Наблюдается: снижение функциональной активности лимфоцитов крови, которое выражается в угнетении пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены; выраженное снижение электрофоретической подвижности лимфоцитов; повышение содержания растворимой формы молекулы межклеточной адгезии sICAM; снижение количества $CD4^+$, повышение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, уменьшение активности натуральных киллеров.

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

Лечение наркотической зависимости у ВИЧ-инфицированных

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

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

Известно, что среди больных, которым назначаются лекарственные средства для лечения хронических заболеваний, обычно половина прекращает лечение, и среди тех, кто продолжает принимать препараты, только 50–60% принимают все предписанные дозы. Нет общепризнанного определения, какая приверженность терапии является адекватной, и терапевтическая эффективность зависит от лекарства и заболевания, которое подвергается лечению. Например, для лечения ВИЧ-инфекции требуется приём более 95% дозы препарата, в то время как для лечения других заболеваний или состояний, таких как артериальная гипертензия или гиперлипидемия, можно довольствоваться значительно более низким уровнем выполнения рекомендаций.

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

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

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

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

Заболевания, связанные с зависимостью, — являются болезненным единым процессом, имеющим различные клинические формы, в том числе: химические зависимости: алкоголизм, наркомании, токсикомании; пищевые зависимости; гэмблинг и другие формы зависимого поведения, и феноменологически проявляющимся расстройствами влечения. Биологическую основу патогенеза заболеваний, связанных с зависимостью, составляет психический дизонтогенез, этиологически выводимый из биохимических нарушений головного мозга

(генетическая предрасположенность, травмы, психические и соматические заболевания), психологической дисгармонии, социокультурного и этнического рассогласования, а также искаженной информационной среды. Таким образом, современная наркология признает полиэтиологичность или биопсихосоциальную природу заболеваний, связанных с зависимостью.

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

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

Технологическая цепочка вышеописанного процесса выглядит следующим образом.

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

Далее следует этап стабилизации психического состояния и физического здоровья, то есть купирование абстинентного синдрома. В структуре абстинентного синдрома выделяют следующие составляющие: алгический, вегетативный (гипергидроз всего тела, подъем АД, тахикардия, слезотечение, частая зевота, понос, тремор конечностей, отсутствие аппетита, учащенное дыхание), психопатологический (аффективные расстройства, патологическое влечение, поведенческие расстройства). Выраженность симптомов отмены оценивается с помощью визуально-аналоговых шкал боли и влечения к наркотику. Купирование абстинентного синдрома может длиться до 10 дней, при этом используются лекарства и дозы в соответствии со стандартами оказания наркологической помощи в Российской Федерации. После купирования абстинентного синдрома врач-инфекционист консультирует больного, что

включает в себя оценку жалоб, визуальный осмотр, измерение массы тела. Целесообразно определение ИС и ВН в наркологических стационарах. Часто больные последний раз обследовались несколько лет назад, и возможно, что после купирования абстинентного синдрома на фоне актуализации влечения к наркотику, они выпишутся досрочно и снова выпадут из поля зрения врача-инфекциониста, так как будут употреблять психоактивные вещества.

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

Таким образом, больные, прошедшие все этапы, в результате приобретают хорошее физическое самочувствие, полное представление о своей болезни, навыки и умения поддержания трезвого образа жизни. Однако переход в реальный мир повседневности, после выписки из реабилитационного отделения, ставит больного перед необходимостью решения новых для него задач и проблем, к чему он психологически может быть не готов. Такой разрыв между удовлетворительным самочувствием и психологической несостоятельностью может повлечь за собой бегство «обратно в болезнь» от жизненных трудностей. Является

целесообразным использование пролонгированных антагонистов опиоидных рецепторов. Лекарственная форма налтрексона для внутримышечного введения один раз в месяц недавно одобрена для профилактики рецидивов у больных после программы лечения опиоидной зависимости. В таком случае появляется возможность регулярно наблюдать этих больных, так как они обращаются в наркологическое учреждение (стационар, либо дневной стационар, либо диспансер) для повторного введения препарата. В таком случае осуществляется регулярный мониторинг процесса приёма АРТ. В этом контексте использование пролонгированного антагониста позволяет не только продлевать ремиссии, но и повысить эффективность АРТ путем усиления приверженности лечению.

Постконтактная профилактика

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

Биологические жидкости, при контакте с которыми возможно заражение ВИЧ:

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

Существуют следующие типы аварийных ситуаций, влекущие риск заражения ВИЧ:

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

По данным 23 исследований, представленных ВОЗ, в которых были проанализированы 6135 аварийных ситуаций, связанных с уколom инфицированной ВИЧ иглой, заражение ВИЧ-инфекцией документально установлено в 20 случаях, что составило 0,33%. В то же время при попадании инфицированного биоматериала на слизистые оболочки (1.143 случая) риск заражения ВИЧ составил 0,09%. Не отмечено инфицирования при попадании контаминированного ВИЧ материала на неповрежденную кожу (2.712 случаев) (Ann. Intern. Med. 1990; 113: 740).

Таблица 15.

Риск передачи вируса при травмах острыми инструментами,
контаминированными инфицированным материалом

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

*) для лиц, не вакцинированных против гепатита В.

Контакты невысокого риска – с небольшим количеством инфекционного материала, укол хирургической иглой, поверхностная царапина, а также контакты с кровью больного, имеющего низкую ВН. К более рискованным относятся контакты с большим количеством инфекционного материала, ранения инструментами, на которых визуально обнаруживается кровь, особенно глубокие раны, уколы полыми иглами, попадание иглы непосредственно в артерию или вену

или контакты с биологическими жидкостями больного, имеющего высокую ВН, обычно имеющую место в период острой ВИЧ-инфекции и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

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

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

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

Оценка аварийной ситуации с определением риска заражения

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

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

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

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

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

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

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

Человека, являющегося потенциальным источником заражения, необходимо также опросить о наличии вирусных гепатитов, ЗППП, воспалительных заболеваний мочевых органов

и половых путей, других заболеваний и протестировать на носительство вирусов гепатитов В и С.

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

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

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

Все обстоятельства аварийной ситуации должны быть зафиксированы в журнале учета аварийных ситуаций с указанием даты и времени, места, характера повреждений и первичных профилактических мероприятий. Запись, сделанная в журнале, заверяется заведующим отделением лечебного учреждения (подстанции) или другим ответственным лицом, его замещающим. Составляется акт о несчастном случае на производстве по форме Н-1 в 3 экземплярах. В индивидуальную медицинскую карту сотрудника вносят запись об аварийной ситуации с указанием проведенных профилактических мероприятий.

Проведение первичных профилактических мероприятий на рабочем месте

При возникновении аварийной ситуации на рабочем месте медицинский работник обязан незамедлительно провести комплекс мероприятий по предотвращению заражения ВИЧ-инфекцией (в соответствии с СП 3.1.5.2826–10, гл. 8, п. 8.1):

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

Назначение экстренной ПКП заражения ВИЧ антиретровирусными препаратами

Приём антиретровирусных препаратов (АРП) должен быть начат в течение первых двух часов после аварии, но не позднее 72 час. Проведение медикаментозной профилактики должно проводиться под контролем специалистов региональных центров профилактики и борьбы со СПИДом, которые оценивают степень риска инфицирования ВИЧ и назначают необходимую схему АРТ.

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

Диспансерное наблюдение за пострадавшим медицинским работником

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

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

Таблица 16.

Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при проникновении
инфицированного биоматериала под кожу

Контакт	ВИЧ-статус больного, с биологической жидкостью которого произошел контакт		
	ВИЧ-инфицирован, низкий риск [*]	ВИЧ-инфицирован, высокий риск [*]	ВИЧ-статус неизвестен
незначительный: игла небольшого диаметра, в вену или артерию не вводилась, поверхностный укол	ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами ^{**}
значительный: игла с большим диаметром отверстия, глубокий укол, видимая кровь на инструменте, травма иглой, которой делали инъекцию в артерию или вену больного	ПКП тремя препаратами	ПКП тремя препаратами	обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами ^{**}

Таблица 17.

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

Контакт	ВИЧ-статус больного, с биологической жидкостью которого произошел контакт		
	ВИЧ-инфицирован, низкий риск*	ВИЧ-инфицирован, высокий риск*	ВИЧ-статус неизвестен
незначительный: небольшой объем (капли)	можно назначить ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами**
значительный: большой объем (капли)	ПКП двумя препаратами	ПКП тремя препаратами	обычно никакой профилактики; можно назначить ПКП двумя препаратами**

**) Низкий риск: бессимптомная ВИЧ-инфекция или $VH < 1.500$ копий/мл. Высокий риск: симптоматическая ВИЧ-инфекция, СПИД, острая сероконверсия и высокая VH .*

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

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

Медико-социальная экспертиза

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

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

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

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

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

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

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

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

Диспансеризация

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

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

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

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

Мероприятия, проводимые при первичном обследовании

- Осмотр лечащим врачом (консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование).
- Регистрация вторичных заболеваний, их динамики и течения.
- Регистрация сопутствующих заболеваний.
- Оценка качества жизни больного (по шкале Карновского).
- Рентгенография органов грудной клетки (если исследование не выполняли в течение последних 6 мес).
- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа) и почек.
- ЭКГ.
- Консультация офтальмолога (исследуют глазное дно).
- Консультация оториноларинголога (исследуют остроту слуха и вестибулярную функцию).
- Консультация невропатолога.
- Консультация стоматолога.
- Консультация гинеколога (для женщин).
- Исследование сыворотки или плазмы на антитела к ВИЧ с помощью стандартных лабораторных технологий, разрешенных к применению в Российской Федерации.
- Общий анализ крови (гемоглобин и гематокрит; тромбоциты, эритроциты и лейкоциты; лейкоцитарная формула; СОЭ).
- Биохимический анализ крови (креатинин и мочевины; активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, КФК, амилазы или липазы; билирубин и его фракции; глюкоза, общий белок и фракции).
- Общий анализ мочи.
- Определение маркеров вирусных гепатитов В, С, дельта.
- Серологический анализ — для обнаружения маркеров сифилиса, антител к цитомегаловирусу, токсоплазме, вирусу простого герпеса, *P. jirovecii*.
- Исследование кала на яйца глистов и простейших; посев для диагностики сальмонеллеза.
- Проба с туберкулином.
- Иммунологическое обследование (ИС).
- Определение концентрации РНК ВИЧ в сыворотке (ВН).

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

Сроки проведения первичных и повторных осмотров осуществляются согласно Стандарту специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), утвержденному Приказом Минздрава России от 09.11.2012 г. № 758н (вступил в силу с 18.06.2013 г.) и Стандарту первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), утвержденному Приказом Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1511н (вступил в силу с 21.06.2013 г.).

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

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

ВИЧ-инфекция и законодательство Российской Федерации

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

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

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

Применительно к ВИЧ-инфекции действуют следующие документы.

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утв. Приказом Минздрава России от 08.11.2012 г. № 689н, вступил в силу с 22 апреля 2013 г.).
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (утв. Приказом Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н, вступил в силу с 06 мая 2013 г.).
- Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утв. Приказом Минздрава России от 09.11.2012 г. № 758н, вступил в силу с 18 июня 2013 г.).
- Стандарт первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (утв. Приказом Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1511н, вступил в силу с 21 июня 2013 г.).

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

С 1 июля 2013 года вступили новые правила по порядку назначения и выписывания рецептурных бланков на лекарственные препараты, в частности, АРП. Новые правила закреплены соответствующими приказами Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1175н и № 1181н. Указанными приказами утверждены соответствующие формы рецептурных бланков, а также порядки их оформления, учета и хранения.