



ЕВРОПА

ЛЕЧЕНИЕ И ПОМОЩЬ ПРИ ВИЧ/СПИДЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ



ЛЕЧЕНИЕ И ПОМОЩЬ ПРИ ВИЧ/СПИДе

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

РЕДАКТОРЫ:
IRINA ERAMOVA
SRDAN MATIC
MONIQUE MUNZ



ЕВРОПА

© Всемирная организация здравоохранения, 2007г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет обращения с просьбой разрешить перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы ни в коем случае не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Там, где в заголовках таблиц используется обозначение “страна или район”, оно охватывает страны, территории, города или районы. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

РЕЗЮМЕ

Эти 13 протоколов по лечению и помощи являются основой стратегических действий, предпринятых ВОЗ в рамках содействия обеспечению всеобщего доступа к профилактике, лечению, помощи и поддержке при ВИЧ/СПИДе, о чем была достигнута договоренность между государствами-членами ООН. Они заменяют протоколы ВОЗ по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе для стран СНГ (2004г.) и были специально разработаны для всего Европейского региона ВОЗ.

В комплексе, эти 13 протоколов представляют собой всеобъемлющий, основанный на доказательствах инструментарий, предлагая четкие и конкретные рекомендации по диагностике и ведению широкого спектра связанных с ВИЧ/СПИДом медицинских проблем у взрослых, подростков и детей, включая АРТ, тактику ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями, туберкулезом и гепатитом, потребление инъекционных наркотиков, сексуальное и репродуктивное здоровье, профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку, иммунизацию, паллиативное лечение и постконтактную профилактику.

Так как лечение и оказание помощи людям, живущим с ВИЧ, является постоянно развивающейся областью, настоящие протоколы в будущем могут обновляться; поэтому Региональное бюро призывает пользователей проверять изменения на сайте www.euro.who.int/aids.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

CLINICAL PROTOCOLS

AIDS-RELATED OPPORTUNISTIC INFECTIONS

DISEASE TRANSMISSION – prevention and control

HEPATITIS A - prevention and control

HEPATITIS B - prevention and control

HEPATITIS C - prevention and control

HIV INFECTIONS – prevention and control - drug therapy – immunology

PATIENT COMPLIANCE

PROGRAM EVALUATION

GUIDELINES

EUROPE

Дизайн обложки: Sørine Hoffmann

Верстка и печать: Phoenix Design Aid, Denmark (сертификация ISO 14001 и 9001)

Напечатано на бумаге, произведенной без вреда окружающей среде, с использованием типографской краски, изготовленной на растительной основе

Запрос на получение публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications

WHO Regional Office for Europe

Scherfigsvej 8

DK-2100 Copenhagen, Denmark

Кроме того, форму запроса на получение документации, информации по вопросам здравоохранения или разрешения на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequest?language=Russian>

Содержание

Благодарности	IV
Сокращения	VII
Предисловие.....	X
Введение	XI
1. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков	5
2. Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа	57
3. Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ	97
4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией	143
5. ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь	173
6. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией	255
7. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией	309
8. Профилактика гепатитов А, В, С и воздействия других гепатотоксических факторов у людей, живущих с ВИЧ	339
9. Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ.....	351
10. Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку.....	409
11. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей	441
12. Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции	489
13. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции	521

Благодарности

Редакторы благодарят многонациональный коллектив авторов и их организации за значительную помощь, оказанную при разработке этих протоколов.

Основные авторы

Niyazi Cakmak (Европейское региональное бюро ВОЗ), Jean-Pierre Coulaud (Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée, Франция), Siobhan Crowley (штаб-квартира ВОЗ), Pierpaolo de Colombani, Martin Donoghoe, Irina Eramova и Ekaterina Filatova (все из Европейского регионального бюро ВОЗ), Sarah Hawkes (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Великобритания), Isabelle Heard (Hôpital Européen Georges-Pompidou, Франция), Mazedra Hossain (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Великобритания), Eamon Keenan (Addiction Services, Cherry Orchard Hospital, Ирландия), Gunta Lazdane (Европейское региональное бюро ВОЗ), Jean-Elie Malkin (Pasteur Institute, Франция), Руслан Малюта (John Snow, Inc., США), Srđan Matic (Европейское региональное бюро ВОЗ), Monique Munz (Европейское региональное бюро ВОЗ), Tomasz Niemiec (Institute for Mother and Child Health, Польша), Dominique Salmon-Ceron (Hôpital Cochin, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Франция), Peter Selwyn (Montefiore Medical Center, США), Mike Sharland (St George's Hospital, Великобритания), Igor Toskin (штаб-квартира ВОЗ), Christian Traeder (Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Германия), Diane Vandervliet (Pasteur Institute, Франция), Annette Verster (штаб-квартира ВОЗ)

Эксперты, принимавшие участие в создании протоколов

Авторы выражают глубокую признательность следующим лицам за обеспечение технической достоверности протоколов: Музам Абдукадырова (Институт вирусологии, Узбекистан), Paul Aldins, (Infectology Center, Латвия), Захид Алиев (Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан), Араз Алигулиев (Республиканский наркологический диспансер, Азербайджан), Jesus Almeda Ortega (Center for Epidemiological Studies on HIV/AIDS of Catalonia (CEESCAT), Испания), Keikawus Arastéh (Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Германия), Гаяне Авагян (Министерство здравоохранения, Армения), Alberta Vacchi (Европейское региональное бюро ВОЗ), Markus Backmund (Krankenhaus München Schwabing, Германия), Елена Байбарина (Исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Российская Федерация), Beata Balinska (Фонд ООН в области народонаселения, Польша), Andrew Ball (штаб-квартира ВОЗ), Pablo Barreiro (Service of Infectious Diseases, Hospital Carlos III, Испания), John Bartlett (Johns Hopkins University, США), Inge Baumgarten (Европейское региональное бюро ВОЗ), Monica Beg (United Nations Office on Drugs and Crime, Австрия), Josip Begovac (University Hospital of Infectious Diseases, Хорватия), Laurent Belec (Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers, Франция), Marek Beniowski (Centre for AIDS Diagnostic and Therapy, Польша), Sandra Black (штаб-квартира ВОЗ), Ирина Ближевская (Херсонский областной наркологический диспансер, Украина), Kees Boer (Academic Medical Center, Нидерланды), Arièle Braze (Офис ВОЗ, Украина), Barbara Broers (Geneva University Hospitals, Швейцария), Louis Bujan (Hôpital Paule de Viguier, Франция), Patrice Casoub (Hôpital la Pitié-Salpêtrière, Франция), Mary Callaway (Open Society Institute, США), Ricardo Camacho (Hospital Egaz Moniz, Португалия), Maria José Campos (Abraço, Португалия), Maria Patrizia Carrieri (Institut Paoli Calmettes Institute, Франция), Thomas Cherian (штаб-квартира ВОЗ), Oriol Coll (Hospital Clínic de Barcelona, Испания), Jane Cottingham (штаб-квартира ВОЗ), Anders Dahl (Danish Family Planning Association, Дания), Catherine D'Arcangues, (штаб-квартира ВОЗ), Isabelle de Zoysa (штаб-квартира ВОЗ), Micheline Diepart (штаб-квартира ВОЗ), Lucica Ditiu (Европейское региональное бюро ВОЗ), Samsuridzal Djauzi (Kanker Dharmais Hospital, Индонезия), Jay Dobkin (New York-Presbyterian Hospital, США), Phippe Duclos (штаб-квартира ВОЗ), Сергей Дворяк (Украинский институт исследований политики общественного здоровья,

Украина), Rudi Eggers (штаб-квартира ВОЗ), Rene Ekpini (штаб-квартира ВОЗ), Nedret Emiroglu (Европейское региональное бюро ВОЗ), Ade Fakoya (International HIV/AIDS Alliance, Великобритания), Marilène Filbet (Centre de Soins Palliatifs, Centre Hospitalier Universitaire Lyon-Sud, Франция), Sabine Flessenkaemper (Офис ВОЗ, Индонезия), Kathleen Foley (Open Society Institute, США), Xavier Franquet (European AIDS Treatment Group, Испания), Юрий Галич (Клинический и реабилитационный центр для наркопотребителей, Украина), Giuliano Gargioni (штаб-квартира ВОЗ), Diana Gibb (Medical Research Council, Clinical Trials Unit, Великобритания), Charles Gilks (штаб-квартира ВОЗ), Mieke H. Godfried (Academic Medical Centre, Нидерланды), Wolfgang Goetz (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Deniz Gökengin (Ege University, Турция), Manuela Gomes (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Yevgenij Goryakin (штаб-квартира ВОЗ), Taylor Graham (Imperial College London, Великобритания), Mauro Guarinieri (European AIDS Treatment Group, Бельгия), Valentina Hafner (Европейское региональное бюро ВОЗ), Dagmar Hedrich (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Lital Hollander (ESMAN Medical Consulting, Италия), Эдуард Ховханисян (Республиканский центр по профилактике СПИДа), Andrej Kastelic (Center for Treatment of Drug Addiction, Словения), Любовь Кейнова (Ташкентский медицинский институт, Узбекистан), Светлана Комар (Украинский центр профилактики и борьбы со СПИДом, Украина), Алексей Кравченко (Российский центр борьбы со СПИДом, Российская Федерация), M. Suresh Kumar (Centre for Harm Reduction, Burnet Institute, Индия), Volodymyr Kurpita (Офис ВОЗ, Украина), Marc Lallemant (Research and Development Institute, Франция), John Lambert (Mater Misericordiae University Hospital, Ирландия), Elena Lage (Европейское региональное бюро ВОЗ), Bertrand Lebeau (независимый консультант, Франция), Karen Lindenburg (Municipal Health Service of Amsterdam, Нидерланды), Jean-Michel Livrozet (Hôpital Edouard Herriot, Франция), Monica Luminos (National Institute of Infectious Diseases, Румыния), E.G. Hermione Lyall (Imperial College London, Великобритания), Marina Malena (Centre of Preventive Medicine, Италия), Kasia Malinowska-Sempruch (Open Society Institute, США), Cathy Mathei (Бельгия), Luis Mendão (Abrço, Португалия), Fabio Mesquita (Indonesian HR Prevention and Care Program, Индонезия), Charles E. Millson (St James's University Hospital, Великобритания), Matthijs Muijen (Европейское региональное бюро ВОЗ), Сергей Мусиенко (Всеукраинская сеть людей, живущих с ВИЧ, Украина), Fortune Ncube (Communicable Diseases Surveillance Centre, Великобритания), Jeannine FJB Nelen (Academic Medical Centre, Нидерланды), Stine Nielsen (Европейское региональное бюро ВОЗ), Francisco José Nunes Antunes (Hospital de Santa Maria, Португалия), Lubomir Okruhlica (Centre for Treatment of Drug Dependency, Словакия), Igor Oliynyuk (Офис ВОЗ, Украина), Edna Oppenheimer (независимый консультант, Великобритания), Mikael Ostergren (Европейское региональное бюро ВОЗ), Christophe Pasquier (Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Франция), Игорь Пчелин (Движение людей, живущих с ВИЧ «Шаги», Российская Федерация), Richard Pebody (Health Protection Agency, Великобритания), Dina Pfeifer (штаб-квартира ВОЗ), Christophe Piketty (Hôpital Européen Georges-Pompidou, Франция), Olexandr Polishchuk (Европейское региональное бюро ВОЗ), Maria Prins (Municipal Health Service of Amsterdam, Нидерланды), Kylie Reed (South London and Maudsley National Health Service Trust, Великобритания), Dace Rezeberga (Riga Maternity Hospital, Латвия), Pablo Rivas (Hospital Carlos III, Испания), Marty Roper (штаб-квартира ВОЗ), Anne-Marie Roque-Afonso (Hôpital Paul-Brousse, Франция), Gray Sattler (Региональное бюро ВОЗ для стран западной части Тихого океана, Филиппины), Nina Sautenkova (Европейское региональное бюро ВОЗ), Fabio Scano (штаб-квартира ВОЗ), George Schmid (штаб-квартира ВОЗ), Jerod Scholten (Европейское региональное бюро ВОЗ), Augusto Enrico Semprini (ESMAN Medical Consulting, Италия), Алла Щербинская (Украинский центр профилактики и борьбы со СПИДом, Украина), Зореслава Шкыряк-Ныжнык (Институт педиатрии, акушерства и гинекологии, Украина), Vladimir Shoukhov (Офис ВОЗ, Russian Federation), Princess N. Simelela (International Planned Parenthood Federation, Великобритания), Tin Tin Sint (штаб-квартира ВОЗ), Валерий Скопыч (Ивано-Франковский наркологический центр, Украина), Vincent Soriano (Hospital Carlos III, Испания), John Spika (Европейское региональное бюро

ВОЗ), Peter Strebel (штаб-квартира ВОЗ), Donald Sutherland (штаб-квартира ВОЗ), Roland Sutter (штаб-квартира ВОЗ), Michel Tailhades (WHO Regional Office for the Western Pacific, Филиппины), Mark Tyndall (University of British Columbia, Канада), Ambros Uchtenhagen (Research Institute for Public Health and Addiction, Швейцария), Pierre Van Damme (University of Antwerp, Нидерланды), Jos Vandelaer (штаб-квартира ВОЗ), Wim Vandeveld (European AIDS Treatment Group, Португалия), Marco Vitoria (штаб-квартира ВОЗ), Евгений Воронин (Республиканская клиническая инфекционная больница, Российская Федерация), Alessandra Vucetich (ESMAN Medical Consulting, Италия), Steven Wiersma (штаб-квартира ВОЗ), Lucas Wiessing (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Alex Wodak (St Vincent's Hospital, Австралия), Nat Wright (Centre for Research in Primary Care, Великобритания), Олег Юрин (Российский центр борьбы со СПИДом, Российская Федерация), Владимир Жовтяк (Всеукраинская сеть людей, живущих с ВИЧ, Украина), Patrick Zuber (штаб-квартира ВОЗ).

Многие из этих экспертов приняли участие в одном или нескольких из перечисленных ниже технических консультативных совещаний, являвшихся частью процесса разработки протоколов:

- Техническое консультативное совещание ВОЗ по разработке клинического протокола «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ», проведенное 1-3 июня 2005 г. в г. Стреза (Италия);
- Техническое консультативное совещание ВОЗ по разработке клинического протокола по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе у потребителей инъекционных наркотиков, проведенное совместно с Европейским центром мониторинга по наркотикам и наркозависимости (EMCDDA) 13-15 июня 2005 г. в Лиссабоне (Португалия);
- Техническое консультативное совещание ВОЗ по разработке клинических протоколов по вирусным гепатитам у ВИЧ-инфицированных, проведенное совместно с Европейским центром мониторинга по наркотикам и наркозависимости (EMCDDA) 9-11 июня 2005 г. в Лиссабоне (Португалия).

Отдельную благодарность выражаем Jeffrey V. Lazarus и Bente Drachman за помощь в организации процесса публикации, Misha Hoekstra и Thomas Petruso за редактуру текста протоколов, Sørine Hoffmann за разработку дизайна обложки, бывшим интернам ВОЗ Nico Kerski, Ulf Gehrmann и Andrea Nelsen, Максиму Осипову за перевод на русский язык, а также Татьяне Иконниковой за редактирование русской версии, Vera Iуenkova (Офис ВОЗ, Беларусь) за корректуру.

Irina Eramova, Srdan Matic, Monique Munz
Европейское региональное бюро ВОЗ

Сокращения

АДС	адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин
АКДС	адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АлАТ	аланинаминотрансфераза
АПНЗ	атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости
АРВ	антиретровирусные
АРТ	антиретровирусная терапия
АРЧIg	антирабический иммуноглобулин, человеческий
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
БАР	биполярное аффективное расстройство
БВ	бактериальный вагиноз
БЦЖ	бацилла Кальметта-Герена
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
в/в	внутривенно
ВВЗ	вирус варицелла-зостер (вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая)
ВГА	вирус гепатита А
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВЗIg	иммуноглобулин против вируса варицелла-зостер
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЛГ	венерическая лимфогранулема
в/м	внутримышечно
ВМК	внутриматочный контрацептив
ВН	вирусная нагрузка
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВСВИ	воспалительный синдром восстановления иммунитета
ГВlIg	иммуноглобулин против вируса гепатита В
ГГТ	гамма-глутамилтрансфераза
ГКК	гепатоклеточная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ДМПА	депо-медроксипрогестерона ацетат
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗТО	заместительная терапия опиоидами
ИНФ	интерферон
ИП	ингибиторы протеазы
ИПВ	инактивированная полиомиелитная вакцина
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИРТ	инфекции репродуктивного тракта
ИФА	иммуноферментный анализ
КВВ	кандидозный вульвовагинит
КИК	комбинированные инъекционные контрацептивы
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
КПК	коклюш, эпидемический паротит и краснуха
КПТ	когнитивно-поведенческая терапия

КС	кесарево сечение
КТ	компьютерная томография
КФК	креатинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
ЛНГ	левоноргестрел
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МАК	комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
МАО	моноаминоксидаза
МДМА	3, 4-метилендиоксиметамфетамин
МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней и других проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр
МНО	международное нормализованное отношение
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
НИОТ	нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НСПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НХЛ	неходжкинская лимфома
НЧIg	нормальный человеческий иммуноглобулин
НЭТ-ЭН	норэтистерона энантат
ОИ	оппортунистические инфекции
ОПВ	оральная полиомиелитная вакцина
ОТП	ортотопическая трансплантация печени
Пап-мазок	мазок, окрашенный по Папаниколау, для цитологического исследования
ПГЛ	персистирующая генерализованная лимфоаденопатия
ПЕГ-ИНФ	пегилированный интерферон
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
п/к	подкожно
ПКВ	пневмококковая конъюгированная вакцина
ПКП	постконтактная профилактика
ПКС	плановое кесарево сечение
ПМР	передача ВИЧ от матери ребенку
ППВ	пневмококковая полисахаридная вакцина
ППМР	профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПСIg	противостолбнячный иммуноглобулин
ПЦП	пневмоцистная пневмония (возбудитель <i>Pneumocystis jirovecii</i> , раньше <i>P. carinii</i>)
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированные контролируемые испытания
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
СА	столбнячный анатоксин
СИОЗС	селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СК	саркома Капоши
СМЖ	спинномозговая жидкость
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СиРЗ	сексуальное и репродуктивное здоровье
ТА	транскрипционная амплификация
ТБ	туберкулез

ТБЛ	туберкулез легких
ТГК	тетрагидроканнабинол
ТЛМ	терапевтический лекарственный мониторинг
ТМП/СМК	триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)
ТСЗП	терминальная стадия заболевания печени
ТТГ	тиреотропный гормон
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦИН	цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЧПК	чисто прогестиновые контрацептивы
ЭД	эректильная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс
ASI	индекс тяжести зависимости
СНОР	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон (схема химиотерапии)
СУР	цитохром Р450
ЕРОСН	этопазид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин (схема химиотерапии)
ЕuroрASI6	индекс тяжести зависимости, Европейская версия 6
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HBcAg	ядерный антиген вируса гепатита В
Hib	Haemophilus influenzae типа b

Предисловие

ВИЧ/СПИД является серьезной проблемой общественного здравоохранения для Европейского региона ВОЗ, где, согласно оценкам, число людей, живущих с ВИЧ, составляет более 2,5 миллионов. Эпидемия продолжает распространяться - 2006г. стал для Региона вторым в истории по количеству вновь зарегистрированных случаев инфекции. К счастью, с появлением более 10 лет назад высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) прогноз для большинства инфицированных ВИЧ людей в Регионе – не смерть, а жизнь с «управляемым» хроническим заболеванием.

Следовательно, при разумном подходе к лечению и решению других вопросов, связанных со здоровьем, люди с ВИЧ-инфекцией могут надеяться на то, что доживут до старости. Там, где обеспечен всеобщий доступ к лечению и помощи при ВИЧ-инфекции, это не только позволяет людям, живущим с ВИЧ, рассчитывать на почти нормальную продолжительность жизни и ее адекватное качество, но и значительно снизить риск дальнейшего распространения инфекции.

Таким образом, высококачественное лечение и помощь при ВИЧ-инфекции требуют рассмотрения не только вопросов, связанных с долговременным предоставлением помощи, но и вопросов комплексного взаимодействия различных состояний и заболеваний, которые могут одновременно проявляться у человека, живущего с ВИЧ. Сложнейшей задачей, стоящей перед работниками здравоохранения Европы, является интеграция лечения и помощи при ВИЧ-инфекции с услугами по поддержанию психического здоровья и лечению наркотической зависимости; с услугами по лечению таких основных коинфекций как гепатит и туберкулез; с профилактикой и лечением инфекций, передаваемых половым путем; с другими услугами по репродуктивному здоровью, а также с паллиативной помощью. Протоколы по лечению и помощи могут помочь в решении этой задачи, предоставляя основанный на фактических данных набор эффективных, ориентированных на пациента вмешательств по ведению случаев хронических заболеваний.

ООН поручила ВОЗ взять на себя лидирующую роль в обеспечении реагирования сектора здравоохранения на эпидемию ВИЧ/СПИДа, в частности, в предоставлении эффективного лечения и помощи. В значительной мере эта роль заключалась в оказании содействия планомерному увеличению масштаба доступной антиретровирусной терапии в тех странах, где еще несколько лет назад о лечении можно было только мечтать. ВААРТ сегодня доступна во всех странах Европейского региона, и теперь наша задача – обеспечить эффективными препаратами в соответствующих дозировках всех, кто в них нуждается.

Эти 13 протоколов являются основой стратегических усилий Европейского регионального бюро ВОЗ, направленных на достижение всеобщего доступа к профилактике, лечению, помощи и поддержке при ВИЧ/СПИДе. Они были специально разработаны для всего Европейского региона ВОЗ на основе новейших знаний, с учетом имеющихся в Регионе навыков, технического потенциала и инфраструктуры систем здравоохранения и заменяют протоколы ВОЗ по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе для стран СНГ (2004г.).

*Д-р Ната Менабде
Заместитель Регионального директора
Европейское региональное бюро ВОЗ*

Введение

ВИЧ-инфекция – это хроническая инфекция, средства для излечения которой пока не известны, и люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), до конца жизни должны находиться под медицинским наблюдением. ВОЗ пропагандирует комплексный подход к лечению и оказанию помощи ЛЖВ, который охватывает весь спектр связанных со здоровьем нужд пациента, многие из которых могут изменяться на протяжении его или ее жизни. Лежащий в основе данного подхода принцип можно обозначить, как «лечение человека, а не болезни».

Главным компонентом этого подхода является предоставление антиретровирусной терапии (АРТ). Оптимальная форма АРТ, известная как высокоактивная АРТ (ВААРТ) – одновременное использование трех или более препаратов. Использование ВААРТ увеличивает продолжительность и повышает качество жизни ЛЖВ, одновременно снижая дальнейшее распространение вируса. Фактические данные, собранные за последнее десятилетие в Западной Европе и других индустриально развитых странах, свидетельствуют о том, что заболевание, которое когда-то почти во всех случаях заканчивалось смертью, превратилось в управляемое хроническое состояние, и что доступные на сегодняшний день препараты могут обеспечить ЛЖВ продолжительность жизни, сравнимую с продолжительностью жизни не инфицированных ВИЧ людей.

Эти протоколы по лечению и помощи для Европейского региона ВОЗ являются частью предпринимаемых под руководством ООН глобальных усилий, направленных на достижение к 2010г. всеобщего доступа к профилактике, лечению, помощи и поддержке при ВИЧ/СПИДе. В них содержатся нормативные практические рекомендации и технический инструментарий, необходимые для повышения способности работников здравоохранения планомерно увеличивать масштаб предоставляемых ими услуг по лечению и помощи при ВИЧ-инфекции.

Протоколы были специально разработаны для клиницистов и работников здравоохранения, которые ежедневно занимаются диагностикой, лечением, уходом и предоставлением любой другой медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ. Использование этих протоколов, будет способствовать сотрудничеству и взаимодействию между различными программами здравоохранения.

В комплексе, эти 13 протоколов предоставляют всеобъемлющий, основанный на доказательствах инструментарий, предлагающий четкие, конкретные рекомендации по диагностике и решению широкого спектра медицинских проблем, связанных с ВИЧ/СПИДом у взрослых, подростков и детей. Основные темы клинических протоколов: АРТ, тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями, ВИЧ-инфекция и туберкулез, ВИЧ-инфекция и гепатит, ВИЧ-инфекция у потребителей инъекционных наркотиков, сексуальное и репродуктивное здоровье, профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, иммунизация, паллиативное лечение и постконтактная профилактика.

В ряде случаев протоколы отличаются от нормативных документов, разработанных штаб-квартирой ВОЗ для учреждений с ограниченными ресурсами, расположенных в разных регионах мира. В частности, мы учли специфические для Европейского региона характеристики эпидемии ВИЧ-инфекции, заслуживающие особого внимания – например, значительную роль потребления инъекционных наркотиков в распространении инфекции.

Это привело к тому, что значительной части населения требуется не только АРТ, но и специфические вмешательства, связанные с психическим здоровьем и с потреблением наркотиков, что вызвало необходимость в разработке клинических рекомендаций по ведению гепатитов и других сопутствующих заболеваний. Тот факт, что сотни тысяч ВИЧ-инфицированных людей в Регионе живут долго, активно и продуктивно, также создает необходимость в разработке подробных рекомендаций по обеспечению не только выживания как такового, но и высокого качества жизни. Например, одной из специфических областей, которые рассматриваются в протоколах, является сексуальное и репродуктивное здоровье людей, живущих с ВИЧ, в том числе возможность иметь детей и жить безопасной и полноценной половой жизнью.

Организация систем здравоохранения Европейского региона, их потенциал, технологические, институциональные и человеческие ресурсы отличаются от систем здравоохранения других регионов ВОЗ. Эти различия заставили нас не только определить в данных протоколах минимальные критерии качественного лечения и помощи при ВИЧ-инфекции, но и стимулировать работников здравоохранения рационально использовать комплексные технологии, которые широко доступны в государствах-членах Европейского региона ВОЗ.

Мы уверены, что установление не просто минимальных, а оптимальных стандартов, играет решающую роль в обеспечении эффективного подхода общественного здравоохранения к лечению и помощи при ВИЧ-инфекции. При разработке этих протоколов мы старались учесть мнения людей, живущих с ВИЧ, и представителей групп риска, давая, таким образом, возможность клиницистам принимать рациональные решения, которые одновременно позволяют достичь как желаемых результатов для населения в целом (например, уменьшение связанной с ВИЧ-инфекцией заболеваемости и смертности), так и ощутимого благоприятного воздействия на индивидуальном уровне.

Фундаментальный этический принцип работы медицинских профессионалов- достижение здоровья и благополучия как в целом для населения, получающего лечение, так и для конкретного инфицированного человека. Принципы медицинской этики, которые формировались, начиная с 1945г., подчеркивают обязанность каждого врача отстаивать, пропагандировать и защищать индивидуальные интересы отдельного пациента. Как гражданин, медицинский работник должен учитывать более широкое общественное благо, но как медик, он или она обязаны служить интересам конкретного человека. Усилия по сдерживанию расходов, забота о рентабельности и ограничение ресурсов порой прямо противоречат принципам медицинской профессиональной этики. В этих протоколах мы попытались примирить эти два, часто противоречащих друг другу приоритета.

Так как государства-члены Европейского региона ВОЗ существенно отличаются друг от друга, мы призываем министерства здравоохранения отдельных стран адаптировать эти протоколы так, чтобы они отвечали их специфическим нуждам, или использовать их как фундамент для разработки собственных национальных протоколов. И, наконец, необходимо помнить, что лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе является быстро развивающейся областью. Мы призываем пользователей проверять на www.euro.who.int/aids изменения, которые будут вноситься в протоколы, и принимать участие в их дальнейшем совершенствовании, предоставляя нам отзывы об их технической применимости.

Irina Eramova, Srdan Matic, Monique Munz
Европейское региональное бюро ВОЗ



ЕВРОПА

1 **Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков**

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Введение.....	5
II. Обследование и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией	6
1. Первичное обследование.....	6
1.1. Подробный личный, семейный и медицинский анамнез	6
1.2. Физикальное обследование.....	8
1.3. Лабораторные и другие исследования.....	9
2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией	10
3. Профилактика оппортунистических и других инфекций.....	11
4. Антиретровирусная терапия.....	12
4.1. Начало АРТ.....	12
4.1.1. Клинические и иммунологические критерии.....	12
4.1.2. Значение вирусной нагрузки	12
4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости	13
4.2. Схемы ВААРТ первого ряда.....	13
4.2.1. Рекомендации по выбору НИОТ	14
4.2.2. Рекомендации по выбору ННИОТ	15
4.2.3. Альтернативные схемы ВААРТ первого ряда.....	15
4.3. Приверженность АРТ	16
4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения	17
4.4. Эффективность и неудачи АРТ	19
4.4.1. Вирусологический ответ.....	19
4.4.2. Иммунологический ответ	20
4.4.3. Клинический ответ.....	20
4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом	20
4.5. Схемы ВААРТ второго ряда	21
4.5.1. Рекомендации по выбору НИОТ	21
4.5.2. Рекомендации по выбору ИП	22
4.6. Резервные схемы терапии.....	22
4.7. Плановый перерыв в лечении.....	23
5. Клиническое наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией.....	23
5.1. Мониторинг лабораторных показателей перед до начала АРТ	23
5.2. Мониторинг лабораторных показателей у пациентов, получающих АРТ	24
5.3. Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)	25
5.4. Мониторинг приверженности лечению	25
5.5. Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов	26
5.6. Лекарственные взаимодействия.....	29
III. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	32
Приложение 1. Обязательные персональные данные о предшествующем лечении ВИЧ-инфекции	33
Приложение 2. Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ- инфекции у взрослых и подростков.....	34

Приложение 3. Исследования лекарственной устойчивости	35
Приложение 4. Основные сведения об АРВ-препаратах.....	36
Приложение 5. Методы оценки приверженности лечению	39
Приложение 6. Перечень АРВ-препаратов.....	40
Приложение 7. Словарь	43
Приложение 8. Перспективы	44
Библиография.....	45

I. Введение

ВИЧ-инфекция — это хроническое заболевание, излечить которое пока не удастся, поэтому люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), нуждаются в постоянной медицинской помощи на протяжении всей жизни (1—3). Основным компонентом лечения и помощи при ВИЧ/СПИДе является антиретровирусная терапия (АРТ). Правильно подобранная АРТ увеличивает продолжительность и повышает качество жизни ЛЖВ и, кроме того, снижает риск передачи вируса другим людям. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддерживает такой подход общественного здравоохранения к предоставлению АРТ (4), который способствует рациональному выбору и последовательному использованию антиретровирусных (АРВ) препаратов различных классов в схемах первого и второго ряда и в резервных схемах; упрощению и стандартизации клинического ведения пациентов, а также стандартизации ведения документации. Такой подход позволяет сохранить возможности выбора АРВ-препаратов для АРТ, свести к минимуму их токсичность и побочные эффекты, добиться максимальной приверженности лечению и поддержать цели АРТ.

Цели АРТ:

- Клинические: продление жизни и улучшение ее качества;
- Иммунологические: количественное и качественное восстановление иммунитета для предупреждения оппортунистических инфекций (ОИ);
- Вирусологические: максимально возможное подавление вирусной нагрузки (ВН) на максимально долгий срок с целью замедления прогрессирования болезни и предупреждения (либо отсрочки) развития лекарственной устойчивости;
- Эпидемиологические: снижение частоты, в идеале, предупреждение дальнейшей передачи ВИЧ (5).

ВОЗ выпустила серию рекомендаций для поддержки предоставления АРТ в национальных программах; эти рекомендации доступны на сайте ВОЗ: <http://www.who.int/hiv/universalaccess2010/en/index.html>. В данном протоколе акцент сделан на руководствах и рекомендациях по определению клинических и иммунологических стадий ВИЧ-инфекции и проведению АРТ у подростков и взрослых.

Данные анамнеза и осмотра, сведения о проводившейся АРТ, результатах лабораторных и других исследований, а также сведения о социальных условиях необходимо документировать на протяжении всего периода лечения, которое может длиться годами или даже десятилетиями. Такая регистрация данных (например, результатов эндоскопических процедур, компьютерной томографии, микробиологических исследований, измерений ВН) важны не только для пациента, но и для ретроспективных исследований. Рекомендуется использовать электронную систему регистрации и хранения данных, особенно на клиническом уровне. Необходимо обеспечить конфиденциальность медицинской информации.

Оптимально, если лечение и помощь при ВИЧ-инфекции обеспечивает комплексная бригада. В идеале, такая бригада, обеспечивающая медицинскую помощь и ведение пациента, должна состоять из врача (часто инфекциониста), медицинской сестры и социального работника или другого персонала, занимающегося решением немедицинских вопросов. Каждый из членов бригады выполняет определенные функции, дополняя друг друга. Также необходимо, чтобы ЛЖВ имели доступ к другим специалистам и группам само- и взаимопомощи (6).

II. Обследование и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией

Надлежащее ведение пациентов, живущих с ВИЧ, - сложный, пожизненный процесс, сконцентрированный на их потребностях. Он должен включать:

- первичное исследование на ВИЧ и подтверждение результатов тестирования;
- соответствующее консультирование в процессе выявления ВИЧ-инфекции;
- клиническую оценку;
- консультирование пациента;
- наблюдение за состоянием здоровья пациента;
- начало и поддержание АРТ;
- предупреждение и лечение ОИ, других сопутствующих инфекций и заболеваний;
- психологическую поддержку;
- поддержку приверженности лечению;
- направление в соответствующие службы для обеспечения непрерывности предоставления помощи.

Клиническое обследование пациентов должно включать лабораторные исследования и консультирование с целью выявления и предупреждения проблем, связанных с самой ВИЧ-инфекцией, а также с другими болезнями и состояниями, которые могут повлиять на лечение ВИЧ-инфекции, особенно при взаимодействии с АРТ.

1. Первичное обследование

Цель первичного обследования — всесторонне оценить состояние пациента и стадию ВИЧ-инфекции, разработать план по дальнейшему ведению пациента и при необходимости направлению его во вспомогательные немедицинские службы.

Первичное обследование должно включать:

- подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции и, если возможно, установление, когда пациент был инфицирован;
- подробный личный, семейный и медицинский анамнез;
- физикальное обследование;
- лабораторные и другие исследования;
- осмотр специалистами, если необходимо;
- определение клинической и иммунологической стадии болезни.

1.1. Подробный личный, семейный и медицинский анамнез

Перед физикальным обследованием новых пациентов, которым только что поставлен диагноз ВИЧ-инфекции, и пациентов, которые уже получали лечение и переведены из других учреждений, необходимо собрать полный анамнез (см.табл. 1) (7).

Таблица 1.	Анамнез, который необходимо собрать при первичном обследовании
Общая информация: <ul style="list-style-type: none"> • ФИО пациента • дата рождения • пол • дата опроса 	
Данные о тестировании на ВИЧ: <ul style="list-style-type: none"> • дата первого положительного теста на ВИЧ • причина проведения тестирования • последний отрицательный тест на ВИЧ, если известно 	
Риск заражения ВИЧ и путь заражения (если известно): <ul style="list-style-type: none"> • потребление инъекционных наркотиков • половые контакты (гетеро-или гомосексуальные; тип контактов: оральный, вагинальный, анальный) • переливание крови или продуктов крови; трансплантация органов и тканей • передача от матери ребенку • контакт на рабочем месте (описать) • неизвестно • ВИЧ-статус половых партнеров (если известно) • факторы риска у половых партнеров (если известно) 	
Время и место (страна), где произошло заражение (если известно или с большой долей вероятности можно предположить)^a	
История лечения и ухода при ВИЧ-инфекции (см. Приложение 1) <ul style="list-style-type: none"> • время и место предшествующего лечения (или ухода), включая перерывы в лечении • схемы АРТ • побочные эффекты • соблюдение режима лечения • лабораторные данные [число лимфоцитов CD4, ВН, электролиты, биохимические показатели функции печени и почек, общий анализ крови — в хронологическом порядке у пациентов, у которых инфекция выявлена давно (несколько лет назад)] (8) • записи о результатах исследований лекарственной устойчивости (если проводили) 	
Заболевания и состояния, обусловленные ВИЧ-инфекцией, и клиническая стадия ВИЧ-инфекции <ul style="list-style-type: none"> • туберкулез (ТБ) • инфекции органов дыхания • другие вирусные, бактериальные и грибковые инфекции • гепатиты С и В • новообразования • прочее 	
Другие заболевания и состояния <ul style="list-style-type: none"> • госпитализации • операции • психические расстройства (депрессия и др.) • заболевания печени и почек • эндокринные нарушения • инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) • вакцинация • аллергические болезни • изменение телосложения • лекарственные средства, принимаемые в настоящее время 	
Семейный анамнез (сахарный диабет, артериальная гипертония, кожные болезни, онкологические заболевания и др.)	
Сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска (ожирение, курение, артериальная гипертония и пр.)	
Контакты с больными ТБ (у пациента или членов семьи)⁶	
Лекарственные средства, принимаемые в настоящее время [включая заместительную терапию опиоидами (ЗТО)]	
Потребление психоактивных веществ <ul style="list-style-type: none"> • нелегальные наркотики (в прошлом и в настоящее время) • алкоголь 	
Репродуктивное и сексуальное здоровье <ul style="list-style-type: none"> • методы контрацепции (у женщин) • данные о беременности (в прошлом, в настоящее время, планируемая) • типы половых контактов (оральные, анальные, вагинальные) 	
Социальный анамнез <ul style="list-style-type: none"> • состав семьи (партнер, супруг/супруга, дети, другие члены семьи) • трудовая занятость и профессия • социальная поддержка (социальная и медицинская страховка, поддержка со стороны общественных организаций и близких, которым известен ВИЧ-статус пациента, и др.) 	

^a Эти данные полезны с эпидемиологической точки зрения, для определения подтипа вируса и профиля возможной лекарственной устойчивости.

⁶ Порядок обследования на ТБ см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

1.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо задокументировать имеющиеся симптомы и признаки, а также объективные показатели, для того чтобы другие врачи могли определить изменения в состоянии пациента. Предпочтительно использовать стандартизованные вопросники по сбору анамнеза и обследованию (см. табл. 2).

Таблица 2.	Первичное физикальное обследование
Общее состояние: <ul style="list-style-type: none"> • рост и вес • телосложение (липодистрофия) • физическое состояние по шкале Карновского или другим стандартным шкалам 	
Основные физиологические показатели: <ul style="list-style-type: none"> • артериальное давление • температура тела • пульс • частота дыхания 	
Лимфатические узлы	
Кожа (все тело): <ul style="list-style-type: none"> • в частности выявление: <ul style="list-style-type: none"> ◦ признаков активного или перенесенного опоясывающего лишая ◦ признаков заболеваний печени ◦ саркомы Капоши ◦ себорейного дерматита ◦ следов от инъекций у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) <p>Для документирования кожных изменений, таких как изменение цвета невусов и появление темных пятен, лучше сделать фотографии (можно также сделать копии контуров через прозрачную пленку), чтобы можно было оценить изменения при последующих осмотрах.</p>	
Ротоглотка: <ul style="list-style-type: none"> • состояние ротовой полости и зубов • признаки: <ul style="list-style-type: none"> ◦ кандидозного стоматита ◦ волосатой лейкоплакии полости рта ◦ первичного сифилиса 	
Грудная клетка и легкие: <ul style="list-style-type: none"> • дыхание, кашель, одышка • форма грудной клетки • контроль риска развития эмфиземы легких 	
Молочные железы – обследование с целью выявления риска развития рака молочной железы (у женщин и у мужчин)	
Сердце – оценка исходного состояния у пациентов, у которых повышен риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме АРВ-препаратов (9, 10) или существует повышенный риск эндокардита в связи с потреблением инъекционных наркотиков	
Живот и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – исходные данные для оценки побочных эффектов АРВ-препаратов, особенно у пациентов с хроническим гепатитом, алкогольным поражением и циррозом печени: <ul style="list-style-type: none"> • консистенция, размеры и конфигурация печени и селезенки • перистальтика кишечника • болезненность • напряжение мышц передней брюшной стенки • тошнота, рвота, дисфагия 	
Половые органы и перианальная область: <ul style="list-style-type: none"> • признаки: <ul style="list-style-type: none"> ◦ герпетической инфекции ◦ цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции ◦ сифилиса ◦ инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) (остроконечные кондиломы, анальная карцинома) (11), других ИППП; ◦ эректильной дисфункции 	
Ноги (походка, объем движений в суставах, липодистрофия) - исходные данные для оценки побочных эффектов АРТ	
Лимфоузлы	
Неврологический статус (включая признаки нейропатии)	
Психический статус	
Зрение и слух	

1.3. Лабораторные и другие исследования

Таблица 3.	ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
	<p>Выявление и оценка ВИЧ-инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • серологические тесты на ВИЧ (обычно иммуноферментный анализ (ИФА) или экспресс-тест) с последующим подтверждающим тестом (обычно иммуноблоттинг) (12); • число лимфоцитов CD4 для оценки тяжести иммунодефицита; у беременных определяют % лимфоцитов CD4 от общего числа лимфоцитов (13,14); • определение ВН методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для оценки активности репликации вируса^a
	<p>Исследования на другие инфекции: <i>Обязательные исследования:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • тест VDRL (реакция преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипидным антигеном) на сифилис • серологические тесты на гепатиты С и В [определение антител к вирусу гепатита С (ВГС) и поверхностного антигена вируса гепатита В (ВГВ) - HBsAg]⁶ • серологическое исследование на IgG-антитела к токсоплазме, при отрицательном результате – оценка риска заражения <p><i>По показаниям:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • мазок на гонорею и <i>Chlamydia trachomatis</i> (в зависимости от показаний из влагалища, полового члена или ануса) • определение титра криптококкового антигена у пациентов с CD4 <200/мкл и симптомами криптококкоза • определение ЦМВ-антигена (раннего антигена pp65) у пациентов с CD4 <100/мкл⁸
	<p>Общие лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • электролиты (натрий, калий) • биохимические показатели функции печени (аланинаминотрансфераза - АлАТ, аспаратаминотрансфераза - АсАТ, щелочная фосфатаза) • билирубин • функция почек (азот мочевины крови, креатинин) • лактатдегидрогеназа (маркер активности клеток при лимфомах, а также легочных инфекций, инфаркта миокарда, повреждения мышц и др.) • быстрый тест МНО (международное нормализованное отношение) или протромбиновое время • общий анализ крови (с дифференциацией и определением тромбоцитов) • тест на беременность перед началом АРТ
	<p>При возможности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • уровень глюкозы натощак • холестерин [липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)] • триглицериды • липаза • С-реактивный белок • тиреотропный гормон (ТТГ)

^a Во избежание расхождений в результатах, связанных с постановкой тестов, желательно проводить измерения в одной и той же лаборатории.

⁶ Подробнее об исследованиях на гепатиты см. в Протоколе 6 « Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией » и в Протоколе 7 « Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией ».

⁸ Позволяет выявить ЦМВ-инфекцию на самой ранней стадии, а также оценить ответ на лечение.

Таблица 4.	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
	<ul style="list-style-type: none"> • туберкулиновая проба у пациентов без симптомов ТБ или если неизвестно, были ли контакты с ТБ^a • микроскопия окрашенных мазков мокроты и рентгеноскопия грудной клетки у пациентов с симптомами и признаками активного ТБ^a • ЭКГ – необязательно (может быть полезно в качестве исходных данных для последующего сравнения в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне АРТ) (15)

^a Подробнее о туберкулиновых пробах см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

В зависимости от имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний могут потребоваться дополнительные исследования. Например, при коинфекции ВГС/ВИЧ или ВГВ/ВИЧ – ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости для оценки лимфоузлов, размеров и формы печени и селезенки; при наличии клинических признаков заболеваний ЖКТ – эндоскопия верхних и нижних отделов ЖКТ. Данные эндоскопических исследований должны сопровождаться фотографиями.

Таблица 5.	Дополнительные исследования
<ul style="list-style-type: none"> • осмотр невропатолога (на предмет периферической полинейропатии) • осмотр офтальмолога (желательно повторять каждые 3 месяца при числе лимфоцитов CD4 <100/мкл для выявления ЦМВ-ретинита) • осмотр гинеколога, включая цитологическое исследование мазка из шейки матки (Пап-мазок), каждые 6 месяцев (для выявления рака шейки матки, обусловленного ВПЧ)^a • осмотр других специалистов, если необходимо 	

^a На момент написания протокола не было оснований для того, чтобы рекомендовать обязательное цитологическое исследование ректального мазка. Подробнее см. в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ».

2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией

Консультирование – важнейший компонент стратегии ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и подходящий момент для установления доверительных взаимоотношений между пациентом и медицинским работником. Консультирование нужно начинать с выяснения и обсуждения социальных условий жизни пациента. Это может помочь в налаживании сотрудничества с пациентом в процессе лечения. Необходимо выяснить следующее:

- наличие партнера и отношения с ним;
- трудовая занятость, вид и условия работы;
- лица, которые знают или которых нужно проинформировать о том, что у пациента ВИЧ-инфекция;
- лица, с которыми медицинские работники могут обсуждать состояние здоровья пациента;
- отношения с родственниками;
- наличие холодильника для безопасного хранения лекарственных средств;
- особенности образа жизни, которые могут отрицательно сказаться на лечении (16–18).

Медицинские работники, которые консультируют ЛЖВ, должны в обязательном порядке обсудить с пациентом ряд вопросов и убедиться, что пациент их понял.

- Объяснить пациенту, что необходимо соблюдать меры по снижению риска передачи ВИЧ (безопасный секс, менее опасная практика проведения инъекций и т. п.); также предупредить об опасности незащищенных половых контактов с ВИЧ-инфицированными партнерами, что может привести к суперинфекции другим штаммом ВИЧ, возможно, устойчивым к АРВ-препаратам (19).
- Объяснить, что важно рассказать о том, что он(она) инфицирован(а), своему партнеру(ам), друзьям и членам семьи по нескольким причинам:
 - для получения психологической поддержки и поддержки при проведении лечения;
 - для предупреждения передачи ВИЧ;
 - для исследования сексуального партнера(ов) на ВИЧ.
- Обсуждение доступности лечения, его преимуществ, подготовки к нему, отдаленных последствий и важности соблюдения режима лечения должно проводиться с каждым пациентом.
- Пациентов следует предупредить о признаках и симптомах возможных ОИ и необходимости обращения к врачу при их появлении. Подробнее см. в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».
- С пациентами, употребляющими нелегальные наркотики, необходимо обсудить, как важно отказаться от этой привычки. Если пациент не хочет или не может отказаться от наркотиков, нужно рассказать ему о мерах по снижению вреда, в том числе о сокращении потребления наркотиков, отказе от инъекционных наркотиков, использовании только личных шприцев, игл и других принадлежностей, а также о наркологическом лечении [включая заместительную терапию опиоидами (ЗТО)]. Подробнее см. в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

- Необходимо обсудить меры профилактики других инфекций. Пожалуйста, см. раздел 3 ниже.
- Основываясь на оценке социальных условий жизни пациента, следует поощрять его вести здоровый образ жизни – наладить сон, питание, заниматься спортом.
- Перед началом АРТ необходимо провести консультирование по следующим вопросам:
 - соблюдение режима лечения (см. раздел II.4.3 ниже);
 - возможные побочные эффекты АРВ-препаратов (см. раздел II.5.5 ниже);
 - лекарственные взаимодействия (см. раздел II.5.6 ниже);
 - необходимость надежной контрацепции, если схема АРТ будет содержать эфавиренз (подробнее см. в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ»);
 - медицинский работник, который проводит консультирование, должен быть уверен, что пациент или пациентка поняли, в чем будет состоять процесс лечения, а также другие вопросы, относящиеся к этой теме.
- Пациентов также следует проинформировать об их ответственности перед законом (если применимо) и их правах и направить в соответствующие службы.
- Пациентам следует разъяснить вопросы, связанные с иммунизацией (включая иммунизацию перед поездками) и риском, обусловленным профессиональной деятельностью.

3. Профилактика оппортунистических и других инфекций

- Меры по предупреждению активного ТБ относятся к наиболее важным. Подробнее о ведении пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ и предупреждении активного ТБ см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».
- Поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов повышен риск коинфекции ВГВ и ВГС, что может создавать дополнительные медицинские проблемы, важно подчеркнуть необходимость профилактики этих инфекций. Не менее важно дать рекомендации по снижению риска повреждения печени и по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР).²
- ЛЖВ необходимы прививки против гепатитов В и А, а также против гриппа. Подробнее см. в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».
- Всем пациентам с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл необходимо проводить медикаментозную профилактику некоторых ОИ, в частности пневмоцистной пневмонии (ПЦП) (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*). Назначают котримоксазол, прием которого можно прекратить только при условии, что на фоне АРТ число лимфоцитов CD4 стабильно >200/мкл в течение 3 месяцев. Подробнее см. в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».
- Если у пациента нет антител к *Toxoplasma gondii*, необходимо рассказать о путях заражения токсоплазмозом и о способах профилактики этого заболевания (включая риск, связанный с домашними животными). Подробнее см. в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».

² Подробную информацию можно найти в Протоколе 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», 8 «Профилактика гепатитов А, В, С и воздействия других гепатотоксических факторов у людей, живущих с ВИЧ», 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»

4. Антиретровирусная терапия

4.1. Начало АРТ

Вопрос о том, когда лучше всего начинать АРТ, пока остается открытым (20). Обзор нескольких когортных исследований и клинических рекомендаций показывает, что наилучшими первичными критериями для начала АРТ считаются клиническая стадия ВИЧ-инфекции (стадия 3 или 4) и число лимфоцитов CD4, а вспомогательным критерием – уровень ВН (21–31). Перед началом АРТ нужно проводить работу с пациентом, направленную на обеспечение его приверженности лечению (см. раздел II.4.3 ниже).

4.1.1. Клинические и иммунологические критерии

В табл. 6 представлены клинические и иммунологические критерии, рекомендованные ВОЗ в качестве показаний к началу АРТ.

Таблица 6. Рекомендации для начала АРТ у ЛЖВ		
Клиническая стадия (ВОЗ) ^a	Число лимфоцитов CD4	Рекомендации
1	<200/мкл	Лечить
	200–350/мкл	Рассмотреть возможность лечения ^б
2	<200/мкл	Лечить
	200–350/мкл	Рассмотреть возможность лечения ^б
3	200–350/мкл	Лечить
4	Независимо от числа CD4	Лечить

^a Описание клинических стадий см. в Приложении 2.

^б Когда число лимфоцитов составляет около 350/мкл, нужно обсудить с пациентом вопрос о все более настоятельной необходимости начать АРТ и о подготовке к лечению.

Решение о начале АРТ должно основываться на результатах двух отдельных измерений числа лимфоцитов CD4, в идеале сделанных с интервалом не менее 7 дней, чтобы исключить ошибку лаборатории и другие причины погрешности (например, сопутствующее заболевание). При наличии у пациента сопутствующего острого заболевания, повторно исследовать уровень CD4 следует только после лечения этого заболевания и выздоровления пациента. Однако не должно быть задержки с назначением АРТ, если пациент плохо себя чувствует или быстрое проведение повторного исследования CD4 невозможно. Если вообще нет возможности провести подсчет CD4, решение о начале АРТ можно принять на основании только клинической картины (клинические признаки стадии 3 или 4).

Исходный показатель лимфоцитов CD4 (в идеале измеренный в момент, когда у пациента нет какой-либо ОИ) – критический показатель в отношении прогноза, оценки ответа на лечение и наблюдения за последующим иммунологическим ответом на АРТ.

4.1.2. Значение вирусной нагрузки

ВН ассоциируется с потерей лимфоцитов CD4. Хотя ВН сама по себе не является критерием для начала АРТ, если она превышает 100 000 копий/мл (иногда она может достигать 1 млн копий/мл), возможность быстрого снижения числа лимфоцитов CD4 очень высока. В связи с этим рекомендуется рассмотреть возможность начала АРТ при числе лимфоцитов CD4 >350/мкл и ВН выше 100 000 копий/мл.

Несмотря на то, что измерение ВН повышает затраты на диагностику и не всегда доступно, сделать это важно, так как исходный показатель необходим для оценки эффективности лечения в дальнейшем. Отсутствие данных о ВН не должно быть критерием для отсрочки начала АРТ или причиной исключения пациента из группы кандидатов на предоставление АРТ.

4.1.3. Исследование лекарственной устойчивости

Распространенность устойчивости ВИЧ к АРВ-препаратам варьирует в разных странах и обусловлена несколькими факторами, включая продолжительность периода времени с того момента, когда АРТ стала доступной, какое проводилось лечение (монотерапия или использовали два препарата) и приверженностью лечению. В Западной Европе в многоцентровых исследованиях обнаружена устойчивость к АРВ-препаратам у 10% лиц с ВИЧ-инфекцией, впервые выявленной между 1996 и 2002 г. (32). В исследовании, проведенном в 40 городах США, частота первичной устойчивости составила 14% (33). Самые высокие показатели получены в Испании (26%) (34) и в Сан-Франциско (19%) (35). В странах, где использование АРТ имеет недолгую историю или АРТ вообще не применялась, риск передачи устойчивых штаммов ВИЧ намного ниже, и рекомендованные (раздел II.4.2 ниже) схемы высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) первого ряда эффективны у пациентов, не получавших лечения ранее. Очень важно использовать стратегии, основанные на данных популяционных исследований лекарственной устойчивости ВИЧ на местах. Это позволит наблюдать за появлением и распространением устойчивых к АРВ-препаратам штаммов вируса и действовать, основываясь на раннихстораживающих индикаторах устойчивости, чтобы свести к минимуму частоту появления устойчивых штаммов и их дальнейшее распространение.

ВОЗ не рекомендует проводить исследование чувствительности ВИЧ к АРВ-препаратам в индивидуальном порядке перед началом АРТ в тех учреждениях, где в государственной системе здравоохранения лечение проводится только по одной схеме первого ряда, поскольку в этом случае любой полученный результат не повлияет на предоставление АРТ. В отличие от этого, результаты дозорного эпидемиологического надзора, показывающие, что на популяционном уровне устойчивость превышает 5% (36, 37), необходимо принимать во внимание и адаптировать национальные рекомендации, касающиеся АРТ первого ряда. Дополнительную информацию об исследованиях лекарственной устойчивости можно найти в Приложении 3. Там, где позволяют ресурсы, и в государственной системе здравоохранения лечение проводится с использованием не одной схемы первого ряда, исследование устойчивости перед началом АРТ может помочь в выборе оптимальной схемы АРТ; вероятно, стоимость и ограниченная доступность исследования лекарственной устойчивости, будут препятствием для использования этого метода во многих учреждениях (38-40).

4.2. Схемы ВААРТ первого ряда

Для схем ВААРТ первого ряда рекомендуется комбинировать два нуклеозидных или нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) с одним нунуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ).

Таблица 7. Рекомендованные схемы ВААРТ первого ряда	
Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин + ламивудин + (эфавиренз ^а или невирапин) или тенофовир + эмтрицитабин + (эфавиренз ^а или невирапин) или абакавир + ламивудин + (эфавиренз ^а или невирапин)

^а Эфавиренз выделен как предпочтительный ННИОТ.

(Рекомендованные дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 4).

4.2.1. Рекомендации по выбору НИОТ

- Базовый компонент схемы АРТ первого ряда представляет собой комбинацию двух НИОТ. Одним из них должен быть ламивудин или эмтрицитабин (39); эмтрицитабин рассматривается как эквивалент ламивудина по эффективности и по токсичности (41). Второй, чаще всего используемый аналог тимидина, – зидовудин. По зидовудину накоплено наибольшее количество данных и клинического опыта, поскольку он был первым из известных АРВ-препаратов.
- Ставудин – другой тимидиновый аналог. Он производится в нескольких комбинациях с фиксированной дозировкой, дешевле, чем зидовудин, и поэтому широко использовался во многих странах. Однако у этого препарата плохой профиль токсичности, а последние исследования показали высокую частоту отдаленных побочных эффектов (42-49). Этот препарат был исключен из многих национальных и международных рекомендаций, касающихся начала АРТ. Он все чаще используется как резервный препарат для замены зидовудина (замена препарата в пределах одного класса), если это необходимо из-за проявлений токсичности и побочных эффектов. На сегодняшний день у всех пациентов (независимо от массы тела) рекомендуется использовать низкую дозировку ставудина (30 мг) для уменьшения отдаленного токсического эффекта.
- Из других НИОТ для АРТ первого ряда можно назначать тенофовир или абакавир в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином. Недавно в одном исследовании было показано, что комбинация тенофовир + эмтрицитабин немного эффективнее комбинации зидовудин + ламивудин при использовании этих комбинаций с эфавирензом (42). Возможно, это объясняется меньшей частотой побочных эффектов в группе получавших тенофовир. Необходимы дальнейшие исследования. Также нужно отметить, что абакавир может вызывать опасный синдром гиперчувствительности, а тенофовир – нарушение функции почек, поэтому перед его назначением обычно рекомендуется исследовать функцию почек.
- Преимущество тенофовира и абакавира – в их профиле устойчивости, благодаря которому в дальнейшем можно использовать больше комбинаций НИОТ с ингибиторами протеазы (ИП) в схемах второго ряда. Недостатками этих препаратов являются: высокая стоимость, проблема доступности и трудности лицензирования, а также относительно небольшой опыт по применению в программах и недостаточный по сравнению с другими аналогами тимидина объем данных об их эффективности (43).
- Эти НИОТ доступны (или, видимо, скоро должны пройти оценку соответствия и будут доступны) в следующих комбинациях с фиксированной дозировкой (в одной таблетке) от производителей оригинальных и генерических препаратов:
 - зидовудин + ламивудин;
 - тенофовир + эмтрицитабин, тенофовир + ламивудин;
 - абакавир + ламивудин;
 - ставудин + ламивудин
- Дополнительное преимущество тенофовира/эмтрицитабина и абакавира/ламивудина – возможность приема один раз в сутки.

Другие НИОТ и некоторые их комбинации не рекомендуются для АРТ первого ряда (44). Необходимо соблюдение определенных правил при использовании АРВ-препаратов этого класса.

- Не комбинировать препараты, которые в английском написании содержат букву «d» - «d-drugs» (ddl, d4T – диданозин, ставудин).
- Не назначать диданозин и абакавир при имеющейся полинейропатии.
- Не использовать комбинацию зидовудин + ставудин.
- Не использовать комбинацию ламивудин + эмтрицитабин.

4.2.2. Рекомендации по выбору ННИОТ

- Существует два доступных ННИОТ – эфавиренз и невирапин, которые рекомендуются для АРТ первого ряда. Эффективность невирапина сравнима с эффективностью эфавиренза (50). При использовании обоих препаратов наблюдается выраженная токсичность и серьезные побочные эффекты, ограничивающие их широкое применение.
- В наибольшей степени изучена схема зидовудин + ламивудин + эфавиренз (51–53). Эту комбинацию из трех таблеток нужно принимать два раза в день. Эффект достигается быстро, ВН падает уже в первые две недели лечения по этой схеме, содержащей эфавиренз, число лимфоцитов CD4 растет примерно так же, как при других схемах, побочных эффектов немного.
- Необходимо избегать назначения эфавиренза пациентам с тяжелым психическим заболеванием в анамнезе, женщинам детородного возраста, не использующим надежную контрацепцию, и в первом триместре беременности. В этих случаях альтернативой является невирапин.
- Невирапин может обладать острой гепатотоксичностью, которая, как выяснилось, связана с уровнем иммуносупрессии (54), поэтому его использование ограничивается женщинами с числом лимфоцитов CD4 <250/мкл и мужчинами с числом лимфоцитов CD4 <400/мкл. Более высокое содержание CD4 ассоциируется с более высоким риском проявления гепатотоксичности невирапина.
- При лечении невирапином необходимо постепенное увеличение дозы препарата. Для лучшей переносимости рекомендуется начинать с 200 мг невирапина 1 раз в сутки в течение 14 дней, а затем дозировка повышается до стандартной (200 мг 2 раза в сутки).
- Обычно следует предпочесть эфавиренз, если пациент получает одновременно рифампицин для лечения ТБ (подробнее см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).
- Комбинация из двух ННИОТ и одного НИОТ не рекомендуется (55).

4.2.3. Альтернативные схемы ВААРТ первого ряда

- В особых условиях, когда ННИОТ противопоказаны или ведение пациентов, получающих ННИОТ, представляет значительные трудности, можно рекомендовать схемы АРТ первого ряда, содержащие три НИОТ (например, зидовудин + ламивудин + абакавир или зидовудин + ламивудин + тенофовир). Преимущество подобных схем состоит в том, что они позволяют сохранить препараты класса ИП для АРТ второго ряда. Такие схемы можно использовать при следующих обстоятельствах:
 - непереносимость ННИОТ или устойчивость к ним;
 - психические расстройства;
 - имеющееся заболевание печени (повышение уровня АлАТ более чем в 3-5 раз) и подтвержденный цирроз;
 - коинфекция ВГВ или ВГС;
 - инфекция, вызванная ВИЧ-2, которому присуща устойчивость к ННИОТ;
 - одновременное лечение ТБ у женщин детородного возраста в случаях, когда невозможно гарантировать надежную контрацепцию и нельзя использовать невирапин и усиленные ИП.
- Вирусологическая эффективность схемы зидовудин + ламивудин + абакавир кратковременно ниже, по крайней мере у пациентов с высокими исходными уровнями ВН, а иммунологическая эффективность сравнима с таковой схемы зидовудин + ламивудин + эфавиренз (51, 56).
- Многообещающей представляется схема зидовудин + ламивудин + тенофовир, но на сегодняшний день данных о ее использовании мало (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).

- При использовании других схем из трех НИОТ (например, зидовудин + тенофовир + абакавир или тенофовир + ламивудин + диданозин) наблюдалась неприемлемо высокая частота вирусологической неэффективности лечения и появления мутации K65R (57, 58), поэтому их использовать не следует.
- Усиленные ИП обычно оставляют для АРТ второго ряда. АРВ-препараты этого класса в сочетании с двумя НИОТ используются в АРТ первого ряда в исключительных случаях (противопоказания к использованию ННИОТ, когда ни эфавиренз, ни невирапин назначить нельзя, а схема из трех НИОТ недоступна или считается неприемлемой):
 - психические расстройства;
 - повышение уровня АлАТ более чем в 3-5 раз;
 - беременность при числе CD4 250-350/мкл, особенно в 1-м триместре беременности (поскольку эфавиренз противопоказан);
 - инфекция, вызванная ВИЧ-2, которому присуща устойчивость к препаратам класса ННИОТ.
- Если схемы АРТ первого ряда, содержащие ИП неэффективны, остается весьма ограниченный выбор АРВ-препаратов для последующего лечения, во всяком случае в государственных системах общественного здравоохранения во многих странах. После неудачи при использовании схем с ИП наблюдается больше профилей устойчивости к другим препаратам, чем после неудачи лечения ННИОТ (точечная мутация в отношении класса ННИОТ). В связи с этим, как правило, рекомендуется оставлять ИП для АРТ второго ряда.

4.3. Приверженность АРТ

Для достижения оптимальных результатов лечения необходимо строгое соблюдение режима АРТ. Хорошо известно, что если пациент тщательно придерживается режима лечения, частота обусловленных ВИЧ-инфекцией заболеваний и смертность резко падают (59), а при нарушении режима приема препаратов быстро развивается лекарственная устойчивость (60). Уровень соблюдения назначений для эффективной АРТ окончательно не установлен (он может быть разным в зависимости от схемы АРТ), однако прием менее 95% доз ассоциируется со слабым вирусологическим и иммунологическим ответом, а прием 100% доз позволяет достичь еще большей эффективности, чем прием 95% доз (61, 62). Согласно последним данным, существует зависимость между устойчивостью к различным классам АРВ-препаратов и соблюдением режима лечения (63).

Низкий или недостаточный уровень приверженности лечению имеет отрицательные последствия для пациентов, здравоохранения и национальной экономики.

- У пациентов возникает опасность развития выраженной лекарственной устойчивости, неэффективности лечения и прогрессирования болезни (64, 65). Как правило, при переходе на новую схему после неудачного лечения пациентам еще труднее выполнять назначения (больше таблеток, больше побочных эффектов, ограничения, связанные с приемом пищи, токсичность, сложнее дозирование).
- С ростом числа устойчивых вирусов растет вероятность их передачи вновь инфицированным. Данные, полученные в США (66) и Европе (67), показывают, что такая первично приобретенная устойчивость встречается у пациентов все чаще, отрицательно сказываясь на результатах АРТ.
- С экономической точки зрения, лечение ВИЧ-инфекции, вызванной устойчивыми штаммами вируса, будет требовать более широкого использования схем второго ряда, а также резервных схем, которые, как правило, дороже схем первого ряда.
- Плохое соблюдение режима лечения повышает риск прогрессирования болезни, следовательно, увеличивает затраты на лечение ОИ (68).

4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения

Персонал, обеспечивающий лечение и помощь, должен выявлять возможные факторы, которые приводят к плохому соблюдению режима лечения, и содействовать их устранению.

Факторы, относящиеся к пациенту, и оказание поддержки для их устранения

Роль самих пациентов является определяющей. Невозможно предсказать, насколько тщательно пациент будет соблюдать режим лечения. Исследования влияния пола, расы, возраста, пути заражения и уровня образования на приверженность лечению дали противоречивые результаты (69). Кроме того, у одного и того же больного с течением времени уровень приверженности может меняться (70). Время от времени у большинства ЛЖВ, получающих лечение, наблюдается низкий уровень приверженности.

К возможным причинам плохого соблюдения режима лечения относятся:

- употребление наркотиков и алкоголя (пациент может нарушать регулярность приема препаратов);
- плохое питание из-за бедности или других причин;
- религиозные убеждения (71);
- страх, что из-за регулярного приема препаратов ВИЧ-статус перестанет быть тайной;
- психические заболевания (72);
- страх побочных эффектов и сомнения в необходимости приема препаратов (73).

Возможные методы поддержки высокого уровня приверженности:

- разъяснение необходимости АРТ;
- преодоление заблуждений пациента;
- регулярная оценка соблюдения режима АРТ;
- помощь «равных», близких и пр. (группы взаимопомощи, друзья, другие лица, оказывающие поддержку пациентам);
- регулярная оценка психического здоровья;
- оценка поведенческих навыков, необходимых для соблюдения режима лечения;²
- обращение за помощью в специализированные социальные службы и другие учреждения.

Факторы, относящиеся к медицинским работникам

Помогая пациентам соблюдать режим терапии, медработники должны четко понимать необходимость высокого уровня приверженности и роль соблюдения режима лечения в развитии устойчивости. Профессионалы, работающие с ЛЖВ, должны постоянно повышать уровень знаний о способах повышения приверженности лечению. Существует ряд стратегий, которые должны помочь персоналу обеспечить высокий уровень приверженности АРТ.

- Во всех центрах по лечению ВИЧ-инфекции необходимо иметь письменный план укрепления приверженности терапии и регулярно пересматривать стратегию по ее повышению.
- Медицинских работников нужно привлекать к участию в программах укрепления приверженности (74).
- Изучение предпочтений пациентов в отношении лечения может способствовать повышению приверженности.
- Помощь в улучшении соблюдения режима лечения необходимо предлагать всем пациентам, поскольку у всех в процессе лечения могут наблюдаться колебания уровня приверженности.

² Можно обратиться за помощью к медсестрам, фармацевтам, членам семьи, использовать график приема препаратов, аптечки-органайзеры с часами, «привязать» прием препаратов к текущему распорядку дня, ознакомиться с рекомендациями для путешественников и с опытом других пациентов.

- Предоставление помощи в соблюдении режима лечения необходимо продолжать как при назначении схем второго ряда, так и резервных схем лечения. Неэффективность лечения – важнейший повод для укрепления приверженности и оказания поддержки (75).
- Поскольку тщательное соблюдение режима лечения требует постоянных, а не разовых усилий (76), поддержку необходимо предлагать как в начале АРТ и при изменении схемы лечения, так и во время плановых визитов.
- Медицинские работники должны быть уверены в том, что пациент хорошо понимает особенности ВИЧ-инфекции и существование связи между соблюдением назначений и развитием лекарственной устойчивости; знает о требованиях, касающихся приема назначенных препаратов, и о возможных побочных эффектах. Устная информация должна подкрепляться письменными рекомендациями.
- Персонал, обеспечивающий лечение и помощь, должен предлагать пациентам использовать все способы, облегчающие соблюдение режима лечения (от ведения дневника или графика приема препаратов, использования аптечки-органайзера и электронных напоминающих устройств, до привлечения членов семьи и друзей, которые будут напоминать о приеме таблеток) (77).
- Соблюдение режима терапии улучшается, если пациенты положительно оценивают свои отношения с врачом и другим персоналом (78).
- Первый раз необходимо провести оценку соблюдения режима лечения через два дня после начала терапии или замены схемы, для того, чтобы выяснить, нуждается ли пациент в дополнительной информации или в решении проблем, оставшихся без внимания.
- Сотрудничество между клиническими учреждениями и организациями, работающими в сообществе, может помочь донести необходимую информацию до населения; это особенно касается труднодоступных популяций и некоторых этнических групп.

Факторы, относящиеся к схеме лечения, и стратегии по их устранению

- При схемах, требующих приема препаратов более двух раз в сутки, режим лечения соблюдается хуже (79), хотя, по-видимому, нет различий в соблюдении режима при назначении схем с приемом препаратов один или два раза в сутки (80). При использовании схем с приемом препаратов один или два раза в сутки пациенты принимают больше доз своевременно. Многофакторный анализ показал, что прием доз с опозданием приводит к неэффективности лечения (81).
- Вероятность снижения ВН ниже 50 копий/мл через 48 недель лечения была выше при назначении схем с небольшим числом таблеток (80).
- Уровень приверженности лечению не коррелирует с каким-либо определенным классом АРВ-препаратов. Однако противоречивые требования, касающиеся зависимости приема различных препаратов от приема пищи, могут затруднять соблюдение режима (82).
- На соблюдение режима лечения могут влиять опасные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Пациенты могут пропускать прием препаратов из-за тошноты или рвоты, а усталость может заставить пациента пропустить время приема последней дозы препарата (83).

К методам поддержки приверженности лечению относятся:

- оценка факторов, связанных с образом жизни пациента (режим питания, сна, работы и др.) и их коррекция в соответствии с режимом лечения;
- оценка индивидуальных предпочтений пациента, касающихся лечения (размер таблеток, лекарственные формы, число препаратов, ограничения, связанные с приемом пищи и др.);
- демонстрация пациенту, как выглядят таблетки, перед выбором схемы лечения;
- просвещение по вопросам, связанным с побочными эффектами; предоставление рекомендаций, как справиться с их проявлениями; оказание поддержки;
- выдача препаратов в небольших количествах через короткие промежутки времени может помочь:

- выявить возможные проблемы с соблюдением режима лечения до того, как они приведут к развитию устойчивости;
- ограничить возможность прерывания лечения и неправильного применения препаратов;
- использование схем с приемом препаратов один раз в день и комбинаций с фиксированной дозировкой; это позволяет уменьшить количество таблеток и полезно на ранних стадиях лечения;
- непосредственное наблюдение за приемом препаратов, особенно в клинических условиях.

4.4. Эффективность и неудачи АРТ

Все пациенты должны находиться под регулярным наблюдением опытных клиницистов. В идеале иммунологические и вирусологические тесты должны быть доступны всем пациентам. Об успехе АРТ можно судить по клиническим, иммунологическим или вирусологическим критериям (см. табл. 8).

Таблица 8. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ				
	Вирусологические		Иммунологические	Клинические
Показатель	Вирусная нагрузка		Число CD4	Клиническая стадия
Сроки ^а	24 недели	48 недель	24-48 недель	Через 12 недель после начала терапии у пациента не должно быть симптомов или их должно быть мало
Предлагаемые диапазоны значений ^б	<400 копий/мл	<50 копий/мл	Повышение от исходного уровня как минимум на 50-100 клеток/мкл	Стадия 1 или 2 ^б

^а Цифры, касающиеся сроков и предлагаемых диапазонов значений, не следует рассматривать как абсолютные.

^б Более подробная информация о воспалительном синдроме восстановления иммунитета (ВСВИ) в разделе II.5.3 ниже.

Неудачу АРТ первого ряда можно выявить с помощью критериев трех типов: клинических, иммунологических и вирусологических. Эти три критерия будут являться отражением трех различных аспектов неэффективности лечения. Кроме того, оказалось, что, не имея убедительных клинических данных о продолжительности последующего ответа на АРТ второго ряда, трудно узнать, что является наилучшим индикатором, с помощью которого можно определить, когда переходить на другую схему, и какие пороговые значения или уровни показателей использовать. Существуют различные точки зрения относительно того, нужно ли пациенту, получающему «неудачную» схему лечения, независимо от использовавшегося критерия, переходить на АРТ второго ряда, и когда это сделать. Не существует четкого консенсуса на глобальном уровне по определению неудачи лечения. В настоящее время в различных учреждениях в качестве вирусологических, иммунологических и клинических критериев неэффективности лечения используются разные биологические конечные показатели.

4.4.1. Вирусологический ответ

- ВН – самый ранний показатель успеха или неудачи лечения, который почти на месяц опережает изменения числа лимфоцитов CD4. В редких случаях наблюдается парадоксальная реакция (вирусологический ответ на лечение не сопровождается иммунным ответом), поэтому при оценке ВН необходимо оценивать и число лимфоцитов CD4.
- Если ВН не снизилась до <400 копий/мл к 24-й неделе лечения или до <50 копий/мл к 48-й неделе лечения, это указывает на неполноценный иммунный ответ.

- Если ВН уже снизилась до неопределяемого уровня, а затем проведенное дважды измерение с интервалом 4–8 недель показало, что она вновь возросла до >400–1000 копий/мл, существует риск вирусологической неэффективности лечения (84).⁴
- Небольшие подъемы ВН от неопределяемого уровня до 50–200 копий/мл («всплески») могут регистрироваться и без развития устойчивых штаммов вируса (погрешности измерений), но, тем не менее, это должно стать поводом для обсуждения с пациентом вопросов соблюдения режима лечения (86). В подобной ситуации может быть полезен терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) концентрации препаратов в сыворотке. Любой «всплеск» необходимо устранить в течение 4 недель.
- Если причина вирусологической неэффективности (например, нарушение режима приема, субоптимальные концентрации препаратов в сыворотке, лекарственные взаимодействия и т.п.) не выявлена, необходимо обсудить вопрос о переходе на схему второго ряда.⁴

4.4.2. Иммунологический ответ

- Показатели числа лимфоцитов CD4 сами по себе могут использоваться для оценки неудачи или успеха лечения.
- В среднем за первый год лечения у пациентов, не получавших раньше АРВ-препаратов, число лимфоцитов CD4 увеличивается примерно на 150/мкл (87, 88). Отсутствие повышения числа лимфоцитов CD4 более чем на 50/мкл в течение первого года АРТ свидетельствует об иммунологической неэффективности лечения.
- Если через 6 месяцев число лимфоцитов CD4 не повысилось, необходимо вновь оценить, как соблюдается режим лечения и обеспечить его выполнение.

4.4.3. Клинический ответ

- Обычно клиническая стадия претерпевает обратное развитие, и у пациентов либо вообще не определяется симптомов (стадия 1), либо имеются минимальные симптомы и признаки, ассоциирующиеся с ВИЧ-инфекцией (стадия 2).
- Некоторые ОИ, свидетельствующие о стадии 3 или 4, могут рецидивировать. В частности, прогностическое значение кандидоза полости рта и пищевода, не всегда определенное.
- Однако, как правило, появление после начала АРТ новых или рецидивирующих признаков, характерных для стадии 3 или 4 (ОИ или другие, обусловленные ВИЧ-инфекцией заболевания) свидетельствуют о клинической неэффективности лечения.

4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом

У некоторых пациентов, получающих ВААРТ, несмотря на постоянно низкий, но определяемый уровень вирусемии (подавление ВН меньше обычного установленного значения), число лимфоцитов CD4 может оставаться стабильным или даже повышаться (89–91). При анализе результатов обширных межкогортных исследований даже у пациентов, у которых отмечена вирусологическая неэффективность лечения препаратами 3 классов и которые продолжали получать ВААРТ, вирусемия <10 000 копий/мл или подавление ВН как минимум на 1,5 log копий/мл по сравнению с исходным уровнем (до лечения) не сопровождалось снижением числа клеток CD4 (92, 93).

⁴ Штаб-квартира ВОЗ отмечает, что оптимальное значение ВН, при котором необходимо изменить схему АРТ, не установлено. Однако показатели, превышающие 10 000 копий/мл, ассоциировались с последующим клиническим прогрессированием болезни и значительным снижением числа CD4. На глобальном уровне ВОЗ, в качестве временной рекомендации для перехода на ВААРТ второго ряда, предлагает в учреждениях с ограниченными ресурсами ориентироваться на показатель 10 000 копий/мл в случае, если уровень ВН используется в качестве критерия (85).

4.5. Схемы ВААРТ второго ряда

- При выявлении признаков неэффективности схемы ВААРТ первого ряда, рекомендуется перевести пациента на АРТ второго ряда, заменив все АРВ-препараты.
- АРТ второго ряда – это следующая схема, на которую следуют перейти сразу же после выявленной неэффективности схемы первого ряда. ИП – это резерв для использования в схемах второго ряда. В качестве оптимального решения рекомендуются усиленные ритонавиром ИП, дополненные двумя АРВ-препаратами из класса НИОТ (схемы второго ряда представлены в табл. 9).

ТАБЛИЦА 9. Схемы АРТ второго ряда, рекомендованные для лечения взрослых и подростков	
Схемы первого ряда	Схемы второго ряда после неудачного лечения
Зидовудин + ламивудин + (эфавиренз или невирапин)	<p>Лопинавир/ритонавир^а (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + абакавир или лопинавир/ритонавир^а (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + тенофовир + абакавир или лопинавир/ритонавир^а (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + тенофовир + (зидовудин + ламивудин)^б</p>
Тенофовир + эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	<p>Лопинавир/ритонавир^а (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + абакавир или лопинавир/ритонавир^а (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + зидовудин</p>
Абакавир + ламивудин + (эфавиренз или невирапин)	<p>Лопинавир/ритонавир^а (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + диданозин + зидовудин или лопинавир/ритонавир^а (или атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, индинавир/ритонавир) + зидовудин + тенофовир (+ ламивудин)^б</p>

^а Лопинавир/ритонавир в данной таблице выделен как предпочтительный из всех усиленных ритонавиром ИП, однако в зависимости от приоритетов различных программ предоставления лечения его можно заменить на другой усиленный ИП (например, атазанавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир или индинавир/ритонавир). В отсутствие «холодовой цепи» в качестве ИП можно назначить нелфинавир, однако он считается менее активным, чем усиленные ритонавиром ИП.

^б Зидовудин + ламивудин указаны здесь из стратегических соображений, поскольку неудача схем первого ряда позволяет предположить устойчивость к ним обоим. Однако зидовудин может предотвратить или задержать развитие мутации К65R, а ламивудин будет поддерживать мутацию М184V, которая снижает способность вируса к репликации, а также в некоторой степени восстанавливает чувствительность к зидовудину. Следует заметить, что клиническая эффективность такой тактики в данной ситуации не доказана.

Рекомендованные дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 4.

4.5.1. Рекомендации по выбору НИОТ

- Минимальные изменения при выборе схемы второго ряда – два новых НИОТ. Никогда не меняйте только один препарат при подозрении на устойчивость.
- Если первая схема АРТ включала зидовудин + ламивудин, то абакавир с диданозином (или тенофовир с диданозином в скорректированной дозе и при тщательном наблюдении) можно выбрать для схемы второго ряда (94).
- Пациентам, которые в составе схемы первого ряда получали тенофовир или абакавир из-за высокой вероятности развития лекарственной устойчивости полезно включить в схему второго ряда зидовудин (95). Например, мутация К65R, возникающая под воздействием тенофовира и абакавира повышает чувствительность вируса к зидовудину (96, 97).

- Ламивудин пригоден также и при устойчивости к нему, так как он поддерживает мутацию 184V, которая снижает жизнеспособность вируса и повышает его чувствительность к зидовудину (96).

4.5.2. Рекомендации по выбору ИП

- Если первая схема включала ННИОТ, вторая должна включать ИП.
- Большинство ИП «усилены» низкими дозами ритонавира (последний тоже является ИП) – 100 мг 2 раза в сутки. Исключение составляет нелфинавир – его концентрации повышаются при приеме не с ритонавиром, а с пищей. Усиливающее действие ритонавира основано на подавлении изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP), в результате чего повышаются концентрации основных ИП (за исключением нелфинавира) (98). Ритонавир используется только для усиления других ИП и не эффективен в качестве самостоятельного АРВ-препарата.
- ИП отличаются между собой по числу мутаций, необходимых для развития устойчивости к ним (так называемый генетический барьер), а также по побочным эффектам.
- Одним из препаратов с самым высоким генетическим барьером является усиленный лопинавир (лопинавир/ритонавир) (99).
- Профили устойчивости усиленных ритонавиром атазановира, фосампренавира, индинавира и саквинавира различаются мало, и клинического значения это почти не имеет.
- Нелфинавир, по-видимому, уступает другим ИП, но его использование во время беременности хорошо изучено. При неэффективности нелфинавира обычно обнаруживается мутация D30N; перекрестной устойчивости к другим ИП она не вызывает (100, 101).
- Лопинавир/ритонавир – ИП выбора благодаря доказанной активности (102). Этот препарат доступен в форме с фиксированной дозировкой, требует приема относительно небольшого количества таблеток и хорошо переносится. В Европе одобрена новая таблетированная форма лопинавира/ритонавира, которая не требует хранения в холодильнике (прием 2 таблетки 2 раза в сутки) (103).
- Недавно проведенные исследования (104, 105) показали сходную эффективность саквинавира и фосампренавира, усиленных ритонавиром, и лопинавира/ритонавира, но только у пациентов, ранее не получавших АРВ-препараты. Прямых сравнений лопинавира/ритонавира с фосампренавиром - пролекарственной формой ампренавира (АРВ-препарат класса ИП, который принимают один раз в сутки) и с новой лекарственной формой саквинавира (таблетки по 500 мг) не проводилось. Поэтому имеются только косвенные данные. Необходимы дальнейшие исследования по сравнению эффективности усиленных ИП у пациентов, уже получавших АРВ-препараты.
- Выбирая ИП, необходимо учитывать возможные побочные эффекты, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, а также предпочтения пациента.
- Если схема первого ряда, содержащая ИП, оказалась неэффективной, выбор схемы второго ряда в основном зависит от профиля лекарственной устойчивости. Если нет возможности определить профиль устойчивости, причиной неэффективности схемы первого ряда следует считать устойчивость к входящим в нее ИП (по поводу критериев эффективности и неудач АРТ см. раздел II.4.4 выше).
- Варианты замены в тех случаях, когда схемы первого ряда, содержащие ИП, неэффективны:
 - зидовудин + ламивудин + ИП/ритонавир → абакавир + диданозин + ННИОТ,
 - или один из резервных вариантов (см. раздел II.4.6 ниже).

4.6. Резервные схемы терапии

Если подтверждена неэффективность схемы второго ряда (по вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям), решают вопрос о переходе на резервную схему терапии. Резервными называют схемы, включающие препараты, активные даже против штаммов с частичной лекарственной устойчивостью. Это сложные схемы, которые требуют от врача больших знаний и опыта в области АРТ. Крайне желательно провести исследование лекарст-

венной чувствительности. В некоторых случаях лучше подождать несколько месяцев, прежде чем начинать лечение по резервной схеме, хотя такая тактика небезопасна, особенно, если число лимфоцитов CD4 низкое.

- Если возможно, следует добавить два новых активных препарата, например, ингибитор слияния энфувиртид (106), который назначается 2 раза в сутки подкожно, и один из новых, усиленных ритонавиром ИП – типранавир (107, 108) или дарунавир (108-112).
- Генетический барьер для развития устойчивости к типранавиру/ритонавиру оказался даже выше, чем для лопинавира/ритонавира, а по эффективности типранавир/ритонавир равен лопинавиру/ритонавиру или превосходит его (113). Этот ИП в настоящее время используется только в резервных схемах терапии.
- Можно также использовать комбинацию из двух ИП (114-117), за исключением усиленного ритонавиром типранавира, который не комбинируется ни с каким другим ИП.

Рекомендованные дозы АРВ-препаратов см. в Приложении 4.

4.7. Плановый перерыв в лечении

Большинство специалистов возражают против плановых перерывов в АРТ, однако в некоторых обстоятельствах это оправдано. Перерыв в лечении возможен, например, если в течение нескольких лет число лимфоцитов CD4 >500/мкл при полном подавлении репликации вируса. В этом случае делать перерыв необязательно, но желательно, так как пациент может начать пропускать прием препаратов, а это приведет к развитию лекарственной устойчивости. Во время планового перерыва в лечении число лимфоцитов CD4 обычно быстро падает до уровня, который был до начала АРТ, поэтому в первые три месяца после прерывания лечения лучше измерять число лимфоцитов ежемесячно. У некоторых пациентов число лимфоцитов CD4 на протяжении месяцев и лет остается достаточно высоким (обычно >350/мкл), а ВН низкой (1000–5000 копий/мл). Исследования целесообразности плановых перерывов в лечении продолжаются (118–122), так же, как и обсуждение этого вопроса пациентами и специалистами по АРТ. Однако недавно проведенные в США многоцентровые исследования показали, что тактика ведения пациентов, предусматривающая плановые перерывы в лечении, может повышать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции, появления осложнений, не связанных со СПИДом (заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания), и смерти (123); это послужило причиной прекращения специального исследования в группе пациентов, получавших лечение в соответствии со стратегией, предусматривающей плановые перерывы. Учитывая эти результаты и недостаточные доказательства преимуществ такой стратегии, полученные в других исследованиях, ВОЗ не рекомендует ее использовать (за исключением клинических испытаний).

5. Клиническое наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией

С того момента, как у пациента диагностирована ВИЧ-инфекция, необходимо обеспечить ему предоставление постоянной помощи и наблюдения.

5.1. Мониторинг лабораторных показателей до начала АРТ

- Подсчет числа CD4
 - Повторять один раз каждые шесть месяцев, за исключением случаев получения неожиданных результатов или появления непредвиденных состояний (быстрое падение числа CD4 или выявление ОИ).
 - Если вопрос о начале АРТ находится в процессе обсуждения (число лимфоцитов CD4 ≤350/мкл), повторять определение числа CD4 раз в три месяца. В среднем по статистике у всех пациентов число CD4 снижается на 50/мкл в год, но иногда их концентрация может снижаться очень быстро, особенно на фоне сопутствующих инфекций.

- Вирусная нагрузка
 - Измерение ВН стоит дорого, однако неконтролируемая АРТ обходится намного дороже (бесполезный прием препаратов, госпитализация в случае неэффективности лечения). Кроме того, значительно возрастает риск дальнейшей передачи ВИЧ, так как интенсивность передачи при высокой ВН повышается.
 - Если возможно, ВН необходимо определять с той же периодичностью, что и число лимфоцитов CD4. ВН позволяет судить об активности репликации вируса. Низкая ВН (1000–5000 копий/мл) указывает на медленное прогрессирование инфекции, а высокая (>100 000 копий/мл) – на высокий риск быстрого прогрессирования.
- Общие лабораторные исследования (см. табл. 3 выше) следует повторять каждые 6 месяцев, если вопрос о начале АРТ не пересматривался и не изменялись другие обстоятельства (появление сопутствующих заболеваний, беременность и т. д.)

5.2. Мониторинг лабораторных показателей у пациентов, получающих АРТ

Первый показатель, по которому можно судить об эффективности АРТ, — это снижение ВН; иммунологический ответ на лечение (число лимфоцитов CD4) зависит от ВН и, следовательно, проявляется позднее. Для оценки результатов АРТ лучше использовать оба показателя — ВН и число лимфоцитов CD4.

- Вирусная нагрузка
 - Для оценки эффективности АРТ ВН необходимо измерить через 4–8 недель после начала терапии. Обычно ВН перестает определяться в крови в течение 16–24 недель лечения.
 - В дальнейшем следует измерять ВН раз в 3–4 месяца.
 - Как только уровень ВН падает ниже порогового уровня метода определения - <50 копий/мл (или 60–70 копий/мл в зависимости от метода), необходимо следить, чтобы ВН оставалась на этом уровне и в дальнейшем.
- Число лимфоцитов CD4 нужно измерять каждые 6 месяцев, за исключением случаев неэффективности лечения.
- Общий набор лабораторных исследований (табл. 3 выше) нужно повторять раз в 6 месяцев, если не было замены АРВ-препаратов или не появились какие-либо другие обстоятельства.
- Частота лабораторных исследований зависит от используемых АРВ-препаратов (см. табл. 10).

Таблица 10.	Сроки проведения лабораторных исследований в зависимости от назначенных АРВ-препаратов							
	Перед началом лечения	2-я нед	4-я нед	8-я нед	16-я нед	24-я нед	36-я нед	48-я нед
Вирусная нагрузка	X			X		X	X	X
Число лимфоцитов CD4	X			X		X	(X)	X
Общий анализ крови	X		X	X	X (зидовудин)	X	(X)	X
Биохимические показатели функции печени	X	X (невирапин)	X	X (невирапин, зидовудин, ИП)	X (невирапин, ИП)	X	(X)	X
Холестерин, триглицериды	X (ИП)				X (ИП)			X (ИП)
Показатели функции почек	X	X (тенофовир)	X (тенофовир, индинавир)			X	(X)	X

x: лабораторное исследование показано независимо от используемых АРВ-препаратов; x (АРВ-препарат): исследование показано пациентам, которые получают указанный в скобках препарат; (x): необязательный тест.

5.3. Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)

ВСВИ развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с числом лимфоцитов менее 100/мкл. Бессимптомные (и потому не выявленные) ОИ на фоне АРТ могут проявиться воспалительной реакцией, обусловленной восстановлением и активацией иммунной системы (124, 125), что позволяет их диагностировать. ВСВИ может наблюдаться у трети пациентов с ТБ, которые начали АРТ (85) (более подробная информация о ВСВИ у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»). Проявления ОИ часто бывают нехарактерными: атипичные микобактерии (комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* - МАК) могут вызвать абсцесс, а пневмоцистная пневмония (ПЦП) может протекать с необычными изменениями на рентгенограмме легких. Предполагается, что ВСВИ развивается примерно у 10% пациентов. Чаще всего возбудителем ОИ является МАК или ЦМВ; также могут наблюдаться обострения пролеченной ПЦП (126). Как правило, следует лечить ОИ и продолжать АРТ. Полезными бывают низкие дозы преднизолона (20–60 мг/сут). АРТ необходимо прервать, если пациент нерегулярно принимает АРВ-препараты из-за побочного действия лекарств, используемых для лечения ОИ, или при боли в пищеводе (цитомегаловирусный, герпетический или кандидозный эзофагит).

5.4. Мониторинг приверженности лечению

У каждого пациента во время плановых визитов нужно оценивать, насколько тщательно соблюдается режим АРТ. Для этого используют различные методы (см. Приложение 5), но лучше всего пользоваться стандартными вопросниками, которые необходимо предлагать пациенту/пациентке раз в две недели или раз в месяц.

При повышении ВН после того, как ее удалось снизить, врач обязательно должен обсудить с пациентом вопрос соблюдения режима лечения. Использование открытых вопросов, для того чтобы выяснить, как пациент соблюдает режим АРТ, предпочтительнее, поскольку позволяет получить развернутые ответы.

Оптимизация приверженности лечению в первые 4–6 месяцев после начала АРТ (127) является решающим фактором, обеспечивающим долговременную иммунологическую и вирусологическую эффективность АРТ. Из многообразия различных способов укрепления приверженности наиболее важными являются меры по улучшению соблюдения режима лечения в первые месяцы АРТ (127–131).

Поддержка соблюдения режима лечения должна быть частью повседневной работы всего персонала, оказывающего помощь ВИЧ-инфицированным пациентам. Необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом его потребностей на данном этапе лечения. При каждом визите пациента медработник должен убедиться, что пациент:

- имеет моральную и практическую поддержку;
- приспособил прием препаратов к своему распорядку дня;
- понимает, что несоблюдение режима лечения приводит к лекарственной устойчивости;
- осознает, что нужно принимать все дозы;
- не чувствует стеснения при приеме препаратов в присутствии других лиц;
- не пропускает визитов к врачу;
- знает о взаимодействиях АРВ-препаратов и их побочных эффектах;
- осведомлен о тревожных симптомах и других обстоятельствах, при которых он должен обратиться к врачу (132, 133).

Когда пациент уже получает АРТ, могут появиться другие проблемы, требующие своевременного обсуждения:

- лечение депрессии для укрепления заинтересованности в лечении и в улучшении его долгосрочных результатов (134);
- коррекция лекарственных взаимодействий и доз.

5.5. Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов

Побочные эффекты при приеме АРВ-препаратов, особенно ИП, - распространенное явление (см. табл. 11).

- Лопинавир/ритонавир и нелфинавир могут вызвать острую диарею.
- Лопинавир/ритонавир ассоциируется с гиперлиппротеидемией (особенно гипертриглицеридемией).
- Почти все ИП могут нарушать липидный обмен.
- Отдаленные побочные эффекты и риск сердечно-сосудистых осложнений требуют оценки в долгосрочных исследованиях.

Токсичность может быть причиной замены назначенного АРВ-препарата в той же схеме. Переход на другую схему лечения из-за проявлений токсичности не рекомендуется.

Таблица 11. Подтвержденная токсичность АРВ-препаратов и предложения по тактике ведения пациентов при ее проявлениях		
АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Некроз печени (угрожающий жизни)</i>		
Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка, сыпь (50%), тошнота, рвота, эозинофилия, повышение активности АлАТ и АсАТ • Обычно проявляется в первые 6—18 недель лечения, после 48-й недели наблюдается редко • Развивается у 1—2% пациентов, получавших невирапин; риск выше у женщин с числом лимфоцитов CD4 >250/мкл и у мужчин с числом лимфоцитов CD4 >400/мкл 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценивать биохимические показатели функции печени на 2-, 4-, 8-, 16-й неделе лечения и затем раз в 3 месяца • Лечение симптоматическое • Некроз печени угрожает жизни; в тяжелых случаях нужно отменить все препараты сразу
<i>Лактацидоз (угрожающий жизни)</i>		
Риск по убыванию: <ul style="list-style-type: none"> • Ставудин с диданозином • Диданозин • Ставудин • Зидовудин 	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота, рвота, похудание, слабость, панкреатит, полиорганная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром • 1—10 на 1000 пациентов в год для диданозина и ставудина 	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдать за появлением клинических признаков лактацидоза; определять ранние признаки (КФК, HCO³⁻) • Симптоматическое лечение бикарбонатом • Заменить препарат на абакавир, тенофовир, ламивудин или эмтрицитабин
<i>Гиперчувствительность (при повторном назначении абакавира угрожает жизни: анафилактический шок)</i>		
Абакавир	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка и сыпь (почти всегда), слабость и тошнота • 5%, после 6-й недели лечения развивается редко 	<ul style="list-style-type: none"> • Осматривать кожу; не начинать лечение абакавиром вместе с другими препаратами, вызывающими сыпь • При уверенности в диагнозе отменить абакавир, и больше лечение им не возобновлять • Заменить абакавир на зидовудин, тенофовир или ставудин
<i>Синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла</i>		
Невирапин Реже эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка, сыпь с пузырями, миалгия • Невирапин — 0,3%; эфавиренз — 0,1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Осматривать кожу • Назначить антибиотики; проводить интенсивное лечение раневых поверхностей, возможно в ожоговом центре

АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Панкреатит</i>		
Риск по убыванию: • Ставудин с диданозином • Диданозин • Ставудин	<ul style="list-style-type: none"> • Боль, высокая активность липазы. • Диданозин 1—7%, при коррекции дозы - реже 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за активностью липазы • Симптоматическое лечение: обезболивание, парентеральное питание; отменить препарат • Заменить препарат на зидовудин, тенофовир или абакавир
<i>Нефротоксичность</i>		
Тенофовир	<ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность и синдром Фанкони • Чаще развивается у пациентов с исходными нарушениями функции почек (135) 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за сывороточным уровнем креатинина, с осторожностью назначать больным с почечной недостаточностью в анамнезе • Симптоматическое лечение • Возобновить лечение тенофовиром, снизив дозу (необходимо знать клиренс креатинина: препарат принимать через день) • Заменить тенофовир на зидовудин, абакавир или ставудин
<i>Анемия</i>		
Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия, нейтропения (небольшое снижение — нормальное явление при лечении зидовудином) • 1—4%, зависит от дозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Сделать анализ крови через 2, 4, 8 и 12 недель лечения. Часто обнаруживается макроцитоз и анемия легкой степени (уровень гемоглобина до 10 г%) • Лечение: трансфузия препаратов эритропоэтина (очень дорогие) или замена зидовудина на другой НИОТ (тенофовир, абакавир или ставудин)
<i>Периферическая нейропатия</i>		
Диданозин, ставудин (d-препараты)	<ul style="list-style-type: none"> • Боль, парестезии в конечностях • 10—30%, может развиваться через несколько лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за симптомами нейропатии, предупредить пациента • Лечение: обезболивание, замена d-препарата на другой НИОТ (зидовудин, тенофовир или абакавир)
<i>Атрофия жировой ткани</i>		
Ставудин и другие НИОТ	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение жировой ткани в области щек и конечностей • Часто встречается при длительном лечении (митохондриальная токсичность) 	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдать за пациентом, сравнивать изменения с исходной картиной • Заменить ставудин на тенофовир или абакавир. Если атрофия необратима, прибегают к пластической операции
<i>Накопление жировой ткани</i>		
ИП	<ul style="list-style-type: none"> • Ожирение туловища, молочных желез, «бычий горб» • 20—80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Определять антропометрические показатели и сравнивать их с предыдущими • Заменить ИП на ННИОТ, если пациент тяжело переносит липодистрофию/липоатрофию; может потребоваться пластическая операция

АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Сыпь</i>		
В порядке убывания: ННИОТ > ампренавир/фосампренавир > абакавир	<ul style="list-style-type: none"> • Пятнисто-папулезная зудящая сыпь • ННИОТ - 15%, ампренавир - 20%, абакавир - 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Часто измерять температуру тела и оценивать биохимические показатели функции печени и КФК • Исключить аллергию на другие препараты (триметоприм/сульфаметаксазол (ТМП/СМК), антибиотики); в некоторых случаях на фоне АРТ происходит спонтанное разрешение сыпи • Можно заменить невирапин на эфавиренз и наоборот; если сыпь сохраняется, попробовать другую схему
<i>Повышение активности аминотрансфераз</i>		
ННИОТ (все) и ИП (все)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение активности печеночных ферментов без других видимых причин. • При лечении ИП и ННИОТ 8—15% • Чаще развивается у пациентов с хроническим гепатитом В или С 	<ul style="list-style-type: none"> • Измерять активность АлАТ каждые 3 месяца; исключить другие причины (гепатит, лекарственные средства) • Часто уровни ферментов нормализуются при продолжении лечения ННИОТ или ИП • Отменить ННИОТ или ИП
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
ИП (все), зидовудин, дидазозин	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота и рвота, диарея • Распространенное явление 	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить другие причины (ЦМВ-колит, криптоспориديоз и микроспоридиоз при ВСВИ, который также может развиваться в первые недели после начала АРТ) • Если других причин диареи нет, назначить лоперамид; при тошноте и рвоте назначить метоклопрамид или ондансетрон
<i>Нарушения со стороны ЦНС</i>		
Эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> • Ночные кошмары, нарушения концентрации, депрессия (риск самоубийства) • 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Предупредить пациента, собрать психиатрический анамнез, направить на консультацию к психиатру • Лечение обычно не требуется; симптомы проходят через 5—21 сутки
<i>Инсулинорезистентность</i>		
ИП (все, кроме атазанавира), особенно индинавир	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе, повышение уровня глюкозы утром натощак • 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за уровнем глюкозы крови натощак. • Лечение: диета, физические упражнения, метформин или производные тиазолидиндиона • Заменить ИП на ННИОТ
<i>Гиперлипидемия</i>		
Ставудин > ИП (все кроме атазанавира)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня липидов в крови, повышение уровней ЛПНП, холестерина, триглицеридов (гипертриглицеридемия особенно выражена при лечении ставудином) • Частота варьирует 	<ul style="list-style-type: none"> • Измерять уровни липидов натощак перед началом АРТ и каждые 6 месяцев • Лечить в соответствии с рекомендациями по лечению при повышении уровня липидов, холестерина и триглицеридов • Назначить гиполипидемические средства: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и производные фиброевой кислоты; соблюдать осторожность в отношении лекарственных взаимодействий (не назначать с симвастатином, ловастатином)

АРВ-препарат	Токсичность	Тактика
<i>Гипербилирубинемия</i>		
Атазанавир > индинавир	<ul style="list-style-type: none"> Повышение уровня билирубина (безопасно; возможен зуд; длительного поражения печени не наблюдается, изменения обратимы) Частота варьирует 	<ul style="list-style-type: none"> Измерять уровень билирубина в крови и следить за симптоматикой Отменять препарат только при непереносимости. Заменить ИП
<i>Нефролитиаз</i>		
Индинавир	<ul style="list-style-type: none"> Боль в животе, гематурия, почечная колика 10—20% в год, при употреблении более 3 л жидкости в сутки — реже 	<ul style="list-style-type: none"> Следить за анализом мочи, уровнем креатинина Лечение как при других видах нефролитиаза

Источник: Bartlett (136).

5.6. Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия при АРТ могут быть серьезной проблемой. ЛЖВ приходится принимать множество различных лекарственных средств как для лечения самой ВИЧ-инфекции, так и ее осложнений, а также сопутствующих заболеваний.

При этом некоторые препараты вместе назначать нельзя, некоторые — можно. Последних большинство, однако их взаимодействия повышают риск побочных эффектов, которые необходимо внимательно отслеживать. Может снижаться эффективность контрацептивов. (См. также Протокол 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ»). Лекарственные взаимодействия с ННИОТ и ИП приведены в табл.12 и 13.

Таблица 12.		Взаимодействия ННИОТ с некоторыми лекарственными средствами		
ННИОТ (препарат А) ^а		Вместе с.....(препарат В)	Результат взаимодействия	Значимость ^б
Эфавиренз	Невирапин			
+		Алкалоиды спорыньи	↑ уровня В	++(избегать)
	+	Противоаритмические средства: лидокаин, амиодарон, другие	↑ и ↓ уровней В	++(назначать с осторожностью)
+	+	Противосудорожные: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	↓ уровня В и/или А; взамен использовать габапентин	++
(+) ^в	+	Итраконазол, кетоконазол	(-) ^в уровень В	+
	+	Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑ уровня В	++
++	+	Мидазолам, алпразолам, триазолам	↑ уровня В	++
	+	Антагонисты кальция	↑ уровня В	++
+	+	Силденафил, варденафил, тадалафил	↑ уровня В	++
	+	Фентанил	↓ уровня А	++
+	+	Метадон	↑ уровня В	++
+	+	Контрацептивы	↑ и ↓ уровня В	++
+	+	Рифампицин, рифабутин	↑ и ↓ уровня В, ↓ уровня А (с осторожностью)	++
+	+	Препараты зверобоя	↓ уровня В	++
+	+	Варфарин	↑ уровня В	++

^а + или ++ в отношении препарата А означают степень его влияния на уровень препарата В.

^б **Значимость:** + означает, что взаимодействия могут быть клинически значимыми, ++ — что взаимодействия определено клинически значимы.

^в (+) или (-) — непостоянные результаты.

Источник: Sande & Eliopoulos, Gilbert, Moellering & Eliopoulos, Antoniu & Tseng, (137—139).

Примеры прочтения таблиц:

1. Табл. 12, строка 6: эфавиренз сильно повышает уровни мидазолама, алпразолама и триазолама, а невирапин — не очень сильно. Повышение уровней этих препаратов имеет установленную клиническую значимость, однако совместное назначение препаратов допускается.

2. Табл. 13, строка 4: ампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир повышают уровни карбамазепина, клоназепама, фенитоина и фенобарбитала; при этом уровни самих этих ИП снижаются. Эти взаимодействия клинически значимы. Следует избегать любых комбинаций этих препаратов.

Таблица 13.		Взаимодействия ингибиторов протеазы с некоторыми лекарственными средствами							
Ингибитор протеазы (препарат А) ^а							Вместе с..... (препарат В)	Взаимодействие	Значимость ^б
Ам-пре-навир	Ата-зана-вир	Ин-ди-навир	Ло-пи-навир	Нел-фи-навир	Ри-тона-вир	Са-кви-навир			
					+		Фентанил, трамадол, гидрокодон	↑ уровня В	+
			+		+		Кодеин, морфин, метадон	↓ уровня В	+
+	+	+	+	+	+	+	Амиодарон, лидокаин, флекаинид	↑ уровня В	+
+		+	+	+	+	+	Карбамазепин, клоназепам, фенитоин, фенобарбитал	↑ уровня В ↓ уровня А	++ (избегать)
+	+	+			+		Трициклические антидепрессанты	↑ уровня В	+
	+				+		Все другие антидепрессанты	↑ уровня В	+
					+		Лоратадин	↑ уровня В	++
			+				Атоваквон	↓ уровня В	+
+	+	+	++	+	+	++	Бензодиазепины	↑ уровня В	++
					+		Бета-адреноблокаторы	↑ уровня В	+
+	+	+	+	+	+	+	Антагонисты кальция	↑ уровня В	++
	+				+	+	Кларитромицин, эритромицин при нарушении функции почек	↑ уровня В	+ (с осторожностью)
+		+		+	+	+	Кларитромицин, эритромицин	↑ уровня В и А	+
	+		+	+	+		Контрацептивы	↑ уровня В	++
+			+		+	+	Глюкокортикоиды	↑ уровня В ↓ уровня А	+
+	+	+	+	+	+	+	Циклоспорин	↑ уровня В	+
+	+	+	+	+	+	+	Алкалоиды спорыньи	↑ уровня В	++ (избегать)
+	++	+	+	+	+	+	Ингибиторы Н ₂ ,К ⁺ -АТ-Фазы	↓ уровня А	+ (с осторожностью) (++, атазана-вир — избегать)
+	++	+	+	+	+	+	Н ₂ -блокаторы	↓ уровня А	++ (с осторожностью) (++, атазана-вир — избегать)
+	+	+	+	+	+	+	Ловастатин, симвастатин	↑ уровня В	++ (избегать)
	+						Иринотекан	↑ уровня В	++ (избегать)

Ингибитор протеазы (препарат А) ^а							Вместе с..... (препарат В)	Взаимодействие	Значимость ^б
Ам-пре-на-вир	Ата-зана-вир	Ин-ди-на-вир	Ло-пи-на-вир	Нел-фи-на-вир	Ри-тона-вир	Са-кви-на-вир			
+		+	+	+		+	Кетоконазол, итраконазол	↑ уровня В ↑ уровня А	+
+	+	+	+	+	+	+	Пимозид	↑ уровня В	++ (избегать)
+	+	+	+	+	+	+	Рифампицин	↑ уровня В ↓ уровня А	++ (избегать)
+	+	+	+	+	+	+	Рифабутин	↑ уровня В ↓ уровня А	+ (с осторожностью, корректировать дозу)
+	+	+	+	+	+	+	Силденафил	Иногда ↑, иногда ↑ уровня В	++
+	+	+	+	+	+	+	Препараты зверобоя	↓ уровня А	++ (избегать)
	+						Тенофовир	↓ уровня А	++ (добавить ритонавир)
		+	+		+		Теofilлин	↓ уровня В	+
+	+		+		+		Варфарин	↑ уровня В	+

^а + или ++ в отношении препарата А означают степень его влияния на уровень препарата В.

^б **Значимость:** + означает, что взаимодействия могут быть клинически значимыми, ++ — что взаимодействия определено клинически значимы.

Источник: Sande & Eliopoulos, Gilbert, Moellering & Eliopoulos, Antoniu & Tseng, (137—139).

III. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Каждое медицинское учреждение должно на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число ВИЧ-инфицированных пациентов, наблюдающихся в учреждении (обратившихся хотя бы 1 раз за прошедшие 12 месяцев);
- число наблюдающихся в учреждении ВИЧ-инфицированных пациентов с показаниями к АРТ (число лимфоцитов CD4 <350/мкл);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, начавших ВААРТ;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ первого ряда;
- число пациентов, перешедших со схемы ВААРТ первого ряда на схему второго ряда;
- число пациентов, перешедших со схемы ВААРТ второго ряда на резервную схему;
- число пациентов, прервавших АРТ, с указанием причины (напр., смерть, токсичность/побочные эффекты, потерянные для дальнейшего наблюдения, недоступность АРВ-препаратов и т. д.);
- число умерших пациентов из числа получавших ВААРТ, с указанием причины смерти (напр., смерть, обусловленная ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, напр., несчастный случай, отравление наркотиками, самоубийство);
- число пациентов, умерших в течение первого года ВААРТ;
- число умерших из числа всех ВИЧ-инфицированных пациентов, с указанием причины (напр., смерть, обусловленная ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, напр., несчастный случай, отравление наркотиками, самоубийство).

Приложение 2. Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

Пересмотренная классификация ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков (Предварительный версия для Европейского региона для лиц ≥ 15 лет с положительным результатом исследования на антитела к ВИЧ или другими лабораторными подтверждениями ВИЧ-инфекции)

Острая ВИЧ-инфекция

- Бессимптомное течение
- Острая лихорадочная фаза (острый ретровирусный синдром)

Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

- Себорейный дерматит
- Ангулярный хейлит
- Рецидивирующие язвы слизистой рта (два или более раз за последние 6 месяцев)
- Опоясывающий лишай (обширные высыпания в пределах одного дерматома)
- Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (два или более случаев синусита, среднего отита, бронхита, фарингита или трахеита за любые 6 месяцев)
- Онихомикозы
- Папулезная зудящая сыпь

Клиническая стадия 3

- Волосатая лейкоплакия полости рта
- Необъяснимая хроническая диарея длительностью более месяца
- Рецидивирующий кандидозный стоматит (два или более раз за 6 месяцев)
- Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит, бактериемия)
- Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит

Клиническая стадия 4^a

- Туберкулез легких
- Внелегочный туберкулез (кроме лимфаденита)
- Необъяснимая потеря веса (более 10% в течение 6 мес.)
- Синдром кахексии, обусловленный ВИЧ-инфекцией
- Пневмоцистная пневмония
- Рецидивирующая тяжелая или подтвержденная рентгенологически бактериальная пневмония (два или более раз в течение года)
- Цитомегаловирусный ретинит (\pm колит)
- Герпес, вызванный ВПГ (хронический или персистирующий не менее 1 месяца)
- Энцефалопатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией
- Кардиомиопатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией
- Нефропатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Саркома Капоши и другие обусловленные ВИЧ-инфекцией новообразования
- Токсоплазмоз
- Диссеминированная грибковая инфекция (например, кандидоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз)
- Криптоспоридиоз
- Криптококковый менингит
- Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями

^a Возможно включение в число критериев 4-й клинической стадии анального рака и Т-клеточной ходжкинской лимфомы при достаточных на то основаниях.

Источник: Европейское региональное бюро ВОЗ (140)

Приложение 3. Исследование лекарственной устойчивости

Для исследования лекарственной устойчивости вирусная нагрузка должна быть как минимум 500–1000 копий/мл. При полном подавлении репликации вируса провести исследование невозможно.

Генотипическое исследование устойчивости основано на анализе мутаций вирусной РНК. После амплификации вирусного генома его расшифровывают. По выявленным мутациям можно судить об изменениях чувствительности вируса к препаратам. Это косвенный способ оценки лекарственной устойчивости. Популяция устойчивого штамма должна составлять более 20% от общей популяции вируса в организме.

Виртуальное фенотипическое исследование устойчивости проводится путем компьютерной обработки результатов генотипических исследований с использованием больших баз данных фенотипических исследований для интерпретации результатов.

Фенотипическое исследование устойчивости, как и микробиологическое, оценивает способность вируса к репликации в культуре клеток в присутствии различных лекарственных препаратов. Результат сравнивают с репликацией дикого штамма вируса. Маркером активности препарата служит концентрация препарата, подавляющая 50% штаммов вируса (ПК50). По результатам исследования можно оценить степень устойчивости.

Какое исследование проводить

На сегодняшний день все исследования стоят дорого. Генотипическое исследование стоит 400 евро, фенотипическое — 800 евро (цена на 2005 г.). Ожидание результатов исследования может занимать несколько недель. Генотипическое исследование до начала терапии дает достаточно оснований для планирования лечения. При выборе схем первого и второго ряда от более дорогого фенотипического исследования можно отказаться. У пациентов со сложным анамнезом АРТ, множеством выявленных мутаций или необъяснимой неэффективностью лечения фенотипическое исследование может быть целесообразным. Во время проведения исследований устойчивости пациент должен продолжать лечение по прежней, неэффективной схеме, так как иначе дикий штамм вируса начнет преобладать над устойчивым. Стандартных рекомендаций по проведению фенотипического или генотипического исследования устойчивости не существует.

Приложение 4. Основные сведения об АРВ-препаратах

Таблица 15. Основные сведения об АРВ-препаратах						
Название	Англ. аббр.	Вес таблетки	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. табл. 11)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
НИОТ						
Абакавир	ABC	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки	При гиперчувствительности в анамнезе повторно препарат не назначать	Реакция гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, гриппоподобный синдром, симптомы со стороны ЖКТ и легких)	65R, 74V, 115F 184V/I
Диданозин	ddl	250 мг 400 мг	Масса тела ≥ 60 кг: таблетка 400 мг 1 раз в сутки, <60 кг: таблетка 250 мг 1 раз в сутки	Принимать через 2 ч после еды. Снизить дозу, если схема включает тенофовир. Не назначать с рибавирином	Периферическая полинейропатия, панкреатит, лактацидоз	65R, 74V
Зидовудин	ZDV	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки	Не назначать со ставудином; мутации 65R и 184V повышают чувствительность к препарату	Анемия, желудочно-кишечные нарушения, головная боль	41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E
Ламивудин	3TC	300 мг 150 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки		Дирея (редко)	65R, 184V/I
Ставудин	d4T	30 мг	Капсула 30 мг 2 раза в сутки	Не назначать с зидовудином	Периферическая нейропатия, липодистрофия, повышение активности АлАТ/АсАТ	41L, 67N, 70R, 75T/M/S/ A, 210W, 215Y/F, 219Q/E
Тенофовир	TDF	300 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки	Снизить дозу диданозина, не комбинировать со ставудином; осторожно применять при почечной недостаточности (снизить дозу)	Почечная недостаточность	41L, 65R, 210W
Эмтрицитабин	FTC	200 мг	Капсула 200 мг 1 раз в сутки		Как у ламивудина	65R, 184V/I
Абакавир + ламивудин	KVX	600 мг абакавира, 300 мг ламивудина	1 таблетка 1 раз в сутки			

Название	Англ. аббр.	Вес таблетки	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. табл. 11)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
Тенофовир+эмтрицитабин	TVD	300 мг тенофовира, 200 мг эмтрицитабина	1 таблетка 1 раз в сутки			
Зидовудин + ламивудин	CBV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина	1 таблетка 2 раз в сутки	При более высоких дозах зидовудина (использовались ранее) высокий риск побочных эффектов		
Зидовудин + ламивудин + абакавир	TZV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина, 300 мг абакавира	1 таблетка 2 раз в сутки	Не для приема 1 раз в сутки		
ННИОТ						
Делавирдин	DLV	200 мг 100 мг	2 таблетки по 200 мг 3 раза в сутки или 4 таблетки по 100 мг 3 раза в сутки	В Европе не используется	Сыпь, желудочно-кишечные нарушения, диарея	K103N/S, Y181C/I, P236L, G190A/S/E/Q/C, Y188L/H/C, V106A/M, K101E/P, M230L, K238T/ N, F318L, V179D/E
Невиррапин	NVP	200 мг	Таблетка 200 мг 2 раза в сутки	В течение первых 14 суток 200 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки	Сыпь, повышение активности печеночных ферментов	100I, 101E, 103N, 106A/ M, 108I, 179D/E, 181C/I, 188C/H, 190A/S, 230L
Эфавиренз	EFV	600 мг	Таблетка 600 мг 1 раз в сутки	Первую дозу принять вечером	Головокружение, нарушения сна, психические расстройства (депрессия, риск самоубийства)	100I, 101E, 103N, 106A/ M, 108I, 181C, 188L, 190A/S, 225H, 230L
Ингибиторы протеазы (ИП)						
Атазанавир	ATV	300 мг	Капсула 300 мг 1 раз в сутки + капсула ритонавира 100 мг 1 раз в сутки	Для пациентов, уже получавших АРТ. Назначать с ритонавиром	Повышение уровня билирубина (безопасно)	24I, 33F/I/V, 36I/L/V, 46I/L, 50L, 54V/L/M/T, 82A/F/T/S, 84V, 88S, 90M
Индинавир	IDV	400 мг	Капсула 400 мг 2 раза в сутки + капсула ритонавира 100 мг 2 раза в сутки	Назначать с ритонавиром	Камни в почках, дислиппротеидемия	24I, 32I, 36I, 46I/L, 54V, 82A/F/T/S, 84V, 90M
Лопинавир/ритонавир (комбинированный препарат с фиксированной дозировкой)	LPV/r	133 мг/33 мг 200 мг/50 мг	3 капсулы по 133 мг/33 мг 2 раза в сутки или 2 таблетки по 200 мг/50 мг 2 раза в сутки	В отличие от старой лекарственной формы, новую не нужно хранить в холодильнике; обсуждается возможность приема 1 раз в сутки	Диарея, метеоризм, дислиппротеидемия	10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 33I/F/V, 46I/L, 53L, 54V/L, 63P, 71V, 82A/F/T, 84V, 90M

Название	Англ. аббр.	Вес таблетки	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. табл. 11)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
Нелфинавир	NFV	250 мг 625 мг	2 таблетки по 625 мг 2 раза в сутки или 5 таблеток по 250 мг 2 раза в сутки	Принимать во время еды (всасывание улучшается на 270%); усиление ритонавиром не требуется	Диарея, метеоризм	30N, 36I, 46I/L, 54V/L/M/T, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S, 90M
Ритонавир	RTV	100 мг	Только в качестве усилителя		Дислиппротеидемия, повышение активности печеночных ферментов, диарея	
Саквинавир	SQV	500 мг	2 капсулы по 500 мг 2 раза в сутки + капсула ритонавира 100 мг 2 раза в сутки	Новые таблетки по 500 мг; до 2004 г. выпускались таблетки по 200 мг. Назначать с ритонавиром	Диарея и другие желудочно-кишечные нарушения, дислиппротеидемия	48V, 53L, 54V/L, 82A/F/T, 84V, 90M
Типранавир	TPV	250 мг	2 капсулы по 250 мг 2 раза в сутки + 2 капсулы ритонавира по 100 мг 2 раза в сутки	Для пациентов, уже получавших АРТ. Не комбинировать с другим ИП. Назначать с ритонавиром	Дислиппротеидемия (выраженная), повышение активности печеночных ферментов, диарея	13L/V, 20M/R/V, 33F/I, 35D/N, 36I, 45R, 46I/L, 47V, 54A/M/T/V, 58E, 66F, 69K, 71I/K, 74P, 82F/L/T, 84C/V, 90M, 91S
Фосампренавир	FPV	700 мг	Таблетка 700 мг 2 раза в сутки + капсула ритонавира 100 мг 2 раза в сутки	Дозы для пациентов, уже получавших АРТ. Назначать с ритонавиром	Сыпь, головная боль, диарея, дислиппротеидемия	32I, 47V, 50V, 54L/M, 82A/F/T/S, 84V
Ингибиторы слияния						
Энфувиртид	ENF	90 мг	90 мг/мл подкожно 2 раза в сутки	Формы для приема внутрь нет	Кожные реакции (зуд, отек, боль)	Одна точечная мутация гена gp41 либо две или три точечных мутации гена gp41 между участками 36 и 45; мутация гена gp41 вне участка 36-45

Источник: адаптировано из Sande & Eliopoulos, Gilbert, Moellering & Eliopoulos, Antoniu & Tseng, IAPAC, (137–139, 141).

Приложение 5. Методы оценки приверженности лечению

Оценка соблюдения режима лечения со слов пациента (самоотчет) – хороший, но не идеальный метод. По сравнению с другими методами при этой оценке приверженность АРТ может завышаться (142). Отношения врача и пациента должны строиться на доверии и желании выявить проблемы, особенно при общении один на один. В отличие от методов, основанных на контроле со стороны медработника, этот метод позволяет повысить ответственность пациента в отношении лечения.

Оценка медработником, как показали исследования, очень приблизительна (143), и использовать этот метод не рекомендуется.

Мониторинг концентрации препарата в сыворотке – дорогой метод и пока не может использоваться для всех АРВ-препаратов. Этот метод не подходит для регулярного контроля соблюдения режима лечения и показателен только для того периода, когда взята кровь для исследования (144). При низком уровне препаратов в крови необходимо обсудить с пациентом проблему соблюдения режима лечения. О регулярности приема зидовудина и в меньшей степени ставудина можно судить по таким лабораторным маркерам как средний объем эритроцитов.

Система мониторинга лечения (MEMS) часто используется для исследований. Электронное устройство на флаконе с таблетками регистрирует число открываний крышки флакона. Этот показатель коррелирует с прогнозируемым вирусологическим ответом на АРТ (145). Метод не пригоден для препаратов в блистерной упаковке.

Подсчет таблеток и проверка аптечного формуляра может рассматриваться пациентом как нежелательная попытка медработника контролировать выполнение назначений. Метод занимает много времени и требует, чтобы пациенты носили все таблетки с собой.

Проба с узнаванием таблеток – новый метод оценки приверженности лечению, по точности соответствующий самоотчету - методу, доказавшему свою пригодность (146). Пациенту предлагают выбрать из кучки таблеток те, которые входят в его схему терапии. При этом среди разных таблеток должны быть таблетки-двойники, похожие, но не идентичные тем, которые назначены пациенту.

Суррогатные маркеры соблюдения режима лечения достаточно надежны, но обнаруживаются слишком поздно, когда нарушения уже выявлены. У пациентов с вирусологической неэффективностью схем, содержащих ИП, обнаруживали низкую концентрацию ИП в крови, низкий уровень приверженности лечению по тесту подсчета таблеток и отсутствие генотипической устойчивости к ИП, что свидетельствовало о том, что неэффективность лечения обусловлена плохим соблюдением режима лечения (147, 148). Медицинские работники должны с осторожностью относиться к этим маркерам, так как низкие уровни препаратов могут объясняться другими причинами (145).

Приложение 6. Перечень АРВ-препаратов⁴

Таблица 15. Перечень АРВ-препаратов		
Международное непатентованное название (INN)	Патентованное название	Фирма-производитель
НИОТ		
Абакавир (ABC)	Эпзиком - США, Кивекса - Великобритания (ламивудин/абакавир) Тризивир - Европа, Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир) Зиаген - Великобритания, США	<i>GlaxoSmithKline</i>
	Абавир	<i>Genixpharma</i>
	Вирол Вирол LZ (абакавир/ламивудин/зидовудин)	<i>Ranbaxy</i>
Диданозин (ddI)	Видекс, Видекс ЕС	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
	Динекс ЕС Одивир Кит (диданозин/ламивудин/эфавиренз)	<i>Cipla</i>
	Авиго-Z Вирозин Виро-Z	<i>Ranbaxy (Индия)</i>
	Дивир	<i>Thai Government</i>
Зидовудин (ZDV или AZT)	Комбивир - Великобритания, США (ламивудин/зидовудин) Ретровир - Великобритания, США Тризивир - Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>GlaxoSmithKline</i>
	Зидовекс	<i>Auribindo</i>
	Зидовир Дуовир (ламивудин/зидовудин)	<i>Cipla</i>
	Зидо-Н (зидовудин)	<i>Genixpharma</i>
	Антивир	<i>GPO (Таиланд)</i>
	Авиго-Z Вирокомб (ламивудин/зидовудин) Вирол LZ (абакавир/ламивудин/зидовудин) Виро-Z	<i>Ranbaxy</i>

⁴ В этот перечень вошли АРВ-препараты, которые широко используются, но перечень не является исчерпывающим. Данные проверены на 31 июля 2006 г. *Предупреждение:* Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте.

Международное непатентованное название (INN)	Патентованное название	Фирма-производитель
Ламивудин (3ТС)	Комбивир – Великобритания, США (ламивудин/зидовудин) Эпивир – Великобритания, США Зеффикс – Великобритания Эпзиком – США Кивекса – Великобритания (ламивудин/абакавир) Тризивир – Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>GlaxoSmithKline</i>
	Ламивокс Ставекс-L (ламивудин/ставудин) Ставекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидовекс-L (ламивудин/зидовудин) Зидовекс-LN (ламивудин/невирапин/зидовудин)	<i>Aurobindo</i>
	Дуовир (ламивудин/зидовудин) Дуовир-N (ламивудин/невирапин/зидовудин) Ламивир Одивир Кит (диданозин/ламивудин/эфавиренз) Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Cipla</i>
	Гептавир Ламистар 30, Ламистар 40 (ламивудин/ставудин) Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидолам (ламивудин/зидовудин)	<i>Genixpharma</i>
	Виролам Вирокомб (ламивудин/зидовудин) Виrolанс (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolис (ламивудин/ставудин) Виrol LZ, Абак-ALZ (абакавир/ламивудин/зидовудин)	<i>Ranbaxy</i>
	Ставудин (d4T)	Зерит, Зерит XR
Ставекс Ставекс-L (ламивудин/ставудин) Ставекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин)		<i>Aurobindo</i>
Ставир Ламивир-S (ламивудин/ставудин) Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)		<i>Cipla</i>
Ламистар (ламивудин/ставудин) Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин) Стаг		<i>Genixpharma</i>
Ставир		<i>GPO (Thailand)</i>
Авостав Тривиро-LNS (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolанс (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolис, Ковиро (ламивудин/ставудин) Виростав		<i>Ranbaxy</i>
Тенофовир (TDF)		Трувада (тенофовир/эмтрицитабин) Вирид (тенофовир)
	АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир)	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Три нуклеозидных ингибитора (TRZ)	Тризивир – Великобритания, США (зидовудин/ламивудин/абакавир)	<i>GlaxoSmithKline</i>
Эмтрицитабин (FTC)	АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир)	<i>Bristol-Myers Squibb u Gilead Sciences</i>
	Эмтрива Трувада (тенофовир/эмтрицитабин)	<i>Gilead Sciences</i>

Международное непатентованное название (INN)	Патентованное название	Фирма-производитель
ННИОТ		
Делавирдин (DLV)	Рескриптор	<i>Pfizer, Inc.</i>
Невирапин (NVP)	Вирамун	<i>Boehringer Ingelheim</i>
	Невирекс Ставекс LN (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Aurobindo</i>
	Дуовир-Н (ламивудин/невирапин/зидовудин) Невимун Триомун (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Cipla</i>
	Невиласт (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Genixpharma</i>
	ГПОВир	<i>GPO (Thailand)</i>
	Невипан Тривиро LNS (ламивудин/невирапин/ставудин) Виrolанс (ламивудин/невирапин/ставудин) Зидовекс-LN (ламивудин/невирапин/ставудин)	<i>Ranbaxy</i>
Эфавиренз (EFV)	Сустива – Европа, Великобритания Стокрин - Австралия, Европа, Латинская Америка, Южная Африка АТРИПЛА (эфавиренз/эмтрицитабин/тенoфoвир)	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
	Виранз	<i>Aurobindo</i>
	Эфавир	<i>Cipla</i>
	Эстива	<i>Genixpharma</i>
	Эффервен	<i>Ranbaxy</i>
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид, T-20	Фузеон - Великобритания, США	<i>Roche Pharmaceuticals & Trimeris, Inc.</i>
Ингибиторы протеазы		
Ампренавир (APV)	Агенераза - Великобритания, США	<i>GlaxoSmithKline</i>
Атазанавир (ATV)	Реятаз - Европа, США	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Индинавир (IDV)	Криксиван	<i>Merck & Co.</i>
	Индивекс	<i>Aurobindo</i>
	Индивир	<i>Cipla</i>
	Индивир	<i>Genixpharma</i>
	Виродин	<i>Ranbaxy</i>
Лопинавир/ритонавир, комбинированный препарат (LPV/r)	Калетра	<i>Abbott Laboratories</i>
Нелфинавир (NFV)	Вирасепт	<i>Pfizer, Inc., Roche Pharmaceuticals</i>
	Нелвекс	<i>Aurobindo</i>
	Нелвир	<i>Cipla</i>
	Нелфин	<i>Genixpharma</i>
	Нефавир	<i>Ranbaxy</i>
Ритонавир (RTV)	Норвир	<i>Abbott Laboratories</i>
	Ритовир	<i>Hetero/Genix</i>
Саквинавир (SQV)	Фортоваза - Европа, Великобритания, США Инвираза - Великобритания, США	<i>Roche Pharmaceuticals</i>
Фосампренавир (FPV)	Лексива – США Телзир - Великобритания	<i>GlaxoSmithKline u Vertex</i>
	Криксиван	<i>Merck & Co.</i>

Приложение 7. Словарь

Базовый компонент – часть схемы АРТ, обычно состоящая из двух НИОТ, которые комбинируются с ННИОТ или с ИП или с ИП и ингибитором слияния. «Скорректированный базовый компонент» означает скорректированную комбинацию предположительно активных НИОТ, составленную по результатам исследования лекарственной устойчивости.

Вторичные мутации – мутации, которые приводят к лекарственной устойчивости только в сочетании с другими первичными или вторичными мутациями; кроме того вторичные мутации могут ослаблять неблагоприятные последствия других мутаций.

Генетический барьер – термин, отражающий число мутаций, необходимых для приобретения вирусом устойчивости к лекарственным средствам. Если для развития устойчивости достаточно одной мутации, генетический барьер низкий, а если для этого требуется 10 мутаций – очень высокий (критерии пересматриваются).

Лекарственная устойчивость – результат замены аминокислот в вирусной РНК. Это происходит из-за слабой способности ВИЧ к репликации. Большая часть этих изменений приводит к гибели вируса; при других вирус сохраняет жизнеспособность и приобретает устойчивость к АРВ-препаратам. В большинстве случаев с развитием устойчивости жизнеспособность вируса снижается, что проявляется в замедлении репликации. Хотя сначала это хорошо для пациента, затем, со временем, устойчивый штамм вытесняет остальных и начинает реплицироваться с высокой скоростью. Некоторые комбинации мутаций устойчивости повышают жизнеспособность вируса и его способность к репликации.

Мутации устойчивости к аналогам нуклеозидов (NAMs) – мутации, которые вызывают перекрестную устойчивость к большинству препаратов данного класса.

Мутации устойчивости к аналогам тимидина (TAMs) обычно являются результатом лечения зидовудином.

Первичные мутации – изменения вирусной РНК, которые приводят к появлению устойчивости к отдельным АРВ-препаратам или классам АРВ-препаратов.

Приверженность. Способность пациента принимать АРВ-препараты в соответствии с назначениями и в нужное время (соблюдение режима лечения). Высокий уровень приверженности определятся как прием более 95% всех доз препаратов; низкий уровень – все, что ниже 95%.

Точечная мутация – единственная замена в определенном участке РНК, которая приводит к развитию устойчивости к препарату или классу препаратов; например, мутация 103 вызывает устойчивость ко всем ННИОТ в результате изменений в этой конкретной точке.

Приложение 8. Перспективы

Исследования в области АРТ продолжаются. Новые мутации вируса и появление лекарственной устойчивости наблюдаются регулярно; это дает новые знания о взаимоотношениях между АРВ-препаратами и вирусом. Ниже перечислен ряд некоторых новейших АРВ-препаратов, одобренных к применению или ожидающих одобрения, а также новые комбинации старых препаратов.

- Недавно создана комбинация с фиксированной дозой тенофовир + фосампренавир + эфавиренз для приема один раз в сутки; по имеющимся данным она немного эффективнее стандартной комбинации зидовудин + ламивудин + эфавиренз (42).
- Этравирин (ТМС-125) — новый ННИОТ, активный даже против штаммов с мутациями устойчивости к другим препаратам этого класса (149).
- Новый ИП дарунавир (ТМС114) - обладает еще более высоким генетическим барьером, чем лопинавир/ритонавир. *In vitro* устойчивость к нему развивается медленнее, чем к нелфинавиру, ампренавиру и лопинавиру/ритонавиру. Сегодня действует программа расширенного доступа к препарату (150). Недавно препарат был одобрен Управлением по контролю лекарственных препаратов США (FDA).
- Капавирин (AG1549) — тоже ННИОТ второго поколения, эффективный против штаммов с классическими мутациями устойчивости к ННИОТ.
- Разработаны новые ингибиторы корецепторов слияния. Эти препараты препятствуют проникновению в клетки штаммов, связывающихся с рецептором CXCR4 или CCR5, или обоими. Для применения этих препаратов необходимы новые тесты, позволяющие определить тип корецептора, используемого штаммом пациента. По имеющимся на сегодня данным, побочных эффектов немного, хотя первый опыт использования этих новых препаратов показал наличие кардиотоксичности и гепатотоксичности. Шестого августа 2007 г. FDA одобрило препарат Селзентри (маравирок) для использования в составе АРТ только у взрослых пациентов, инфицированных штаммом ВИЧ-1, использующим рецептор CCR5, с доказанной репликацией ВИЧ-1, обладающего множественной устойчивостью к АРВ-препаратам.

Библиография

1. Palella FJ Jr et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 338(13):853–860.
2. Sterne JA et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *The Lancet*, 2005, 366(9483):378–384.
3. Lewden C. Responders to antiretroviral treatment over 500 CD4/mm³ reach same mortality rates as general population: APRICO and Aquitaine Cohorts. *10th European Aids Conference, Dublin, 17–20 November, 2005* (Abstract PE18.4/8).
4. Gilks CF et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings, *The Lancet*, 2006, 368(9534): 505–510.
5. Bartlett JG, Gallant JE. *2003 Medical Management of HIV Infection*. Baltimore, Johns Hopkins University, Division of Infectious Disease and AIDS Service. 2003 (<http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/03MMHIV1to3.pdf>, accessed 11 September 2006).
6. Wilson IB et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants and physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143(10):729–736.
7. Aberg JA et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:609–629.
8. Mellors JW et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine*, 1997, 126(12):946–954.
9. Savès M et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(2):292–298.
10. Friis-Moller N et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 349(21):1993–2003.
11. Pragna Patel. Incidence of AIDS defining and non-AIDS defining malignancies among HIV-infected persons. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (13th CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Poster 813).
12. *HIV testing methods*. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 1997 (UNAIDS Technical Update WC 503.1).
13. Mulcahy F et al. CD4 counts in pregnancy do not accurately reflect the need for long-term HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 704b).
14. Hawkins D et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Medicine*, 2005, 6:107–148.
15. Friis-Moller N et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: results from the D:A:D study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 144).
16. Markowitz M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet*, 2005, 365(9464):1031–1038.
17. Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(6):890–894.
18. Gregory M et al. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163(5):412–420.
19. Markowitz M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet*, 2005, 365(9464):1031–1038.
20. Kassutto S et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1024–1031.
21. The EACS Euroguidelines Group. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS*, 2003, 17(Suppl.):S3–S26.
22. *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy*. London, British HIV Association, 2003 (<http://www.bhiva.org/guidelines/2003/hiv/index.html>, accessed 30 May 2006).

23. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Bethesda, United States Department of Health and Human Services (DHSS), 2004.
24. Salzberger B et al. German-Austrian recommendations for the antiretroviral therapy on HIV-infections. *European Journal of Medical Research*, 2004, 9:491–504.
25. Egger M et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*, 2002, 360(9327):119–129.
26. Phillips AN et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS*, 2001, 15(18):2385–2395.
27. Sterling TR et al. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(11):1659–1665.
28. Opravil M et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350 x 10(6) /l. *AIDS*, 2002, 16(10):1371–1381.
29. Gras L et al. Predictors of changes in CD4 cell count seven years after starting HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 530).
30. Palella FJ Jr et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(8):620–626.
31. Keruly J et al. Increases in CD4 cell count to five years in persons with sustained virologic suppression. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 529).
32. Wensing AMJ, et al. Analysis from more than 1800 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10% of the patients carry primary drug resistance: the CATCH study. *The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, International AIDS Society and ANRS, Paris, 13 July 2003* (Abstract LB1).
33. Ross L et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance mutations in antiretroviral therapy (ART) naive HIV infected individuals from 40 US cities. *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, 30 October–2 November 2004* (Abstract H-173).
34. De Mendoza C et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug-resistance genotypes. *12th International Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10–13 June 2003* (Abstract 130).
35. Grant GM et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco 2000–2002. *12th International Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10–13 June 2003* (Abstract 120).
36. *Resistance Orientation to WHO Methodology for surveillance of transmitted HIV Drug Resistance*. Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/hiv/drugresistance/HIVDRSurveillance2006.ppt#294,1,Slide 1>, accessed 5 July 2007).
37. Protocol for evaluation of transmitted HIV drug resistance using specimens from HIV sentinel serosurveys in resource-limited settings (Draft). Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/entity/hiv/drugresistance/HIVDRsurvthresholdprotocol2006.pdf>, accessed 5 July 2007).
38. Cane P et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*, 2005, 331(7529):1368.
39. de Mendoza C et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(2):227–232.
40. Daar ES, Richman DD. Confronting the emergence of drug-resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2005, 21(5):343–357.
41. McDoll et al. Emtricitabine and 3TC: interchangeable? A systemic review. *10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 17–20 November 2005* (Poster 7.3/17).
42. Gallant JE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354(3):251–260.
43. DeJesus E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(7):1038–1046.

44. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.
45. Saag MS et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):180–189.
46. Bonnet F et al. Risk factors for hyperlactataemia in HIV-infected patients, Aquitaine Cohort, 1999–2003. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 2005, 16(1):63–67.
47. Mallon PW et al. A prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS*, 2003, 17(7):971–979.
48. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36(10):131–133.
49. Bernasconi E et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1999, 31(1):50–55.
50. Calza L et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, 19(10):1051–1058.
51. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850–1861.
52. Staszewski S et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341(25):1865–1873.
53. Bartlett JA et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir/stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 weeks results. *14th International AIDS Conference, Barcelona, July 2002* (Abstract TuOrB1189).
54. van Leeuwen R et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, 17(7):987–999.
55. Sheran M. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clinical Trials*, 2005, 6(3):158–168.
56. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa. *AIDS*, 2006, 20:1391–1399.
57. Gallant JE et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1921–1930.
58. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004*.
59. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 338:853–860.
60. Perelson AS et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 1996, 271(5255):1582–1586.
61. Mannheimer S et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(8):1115–1121.
62. Fischl M et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 528).
63. Bangsberg DR et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 2006, 20(2):223–231.
64. Maher K et al. Disease progression, adherence and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1999, 22(4):358–363.
65. Vanhove GF et al. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA*, 1996, 276(24):1955–1956.
66. Little SJ et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(6):385–394.

67. UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV. Drug resistance. Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ*, 2001, 322(7294):1087–1088.
68. Bangsberg DR, Perry S, Charlesbois ED. Adherence to HAART predicts progression to AIDS. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 483).
69. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Annals of Internal Medicine*, 1998, 129(7):573–578.
70. Carrieri P et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28(3):232–239.
71. Walsh JC et al. Reasons for non-adherence to antiretroviral therapy: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care*, 2001, 13(6):709–720.
72. Tuldra A et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 25(3):221–228.
73. Bamberger JD et al. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *American Journal of Public Health*, 2000, 90(5):699–701.
74. Walsh JC et al. An assessment of current HIV treatment adherence services in the UK. *AIDS Care*, 2002, 14(3):329–334.
75. Cingolani A et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*, 2002, 16(3):369–379.
76. Mannheimer S et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(8):1115–1121.
77. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, Suppl 2:S171–176.
78. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28(1):47–58.
79. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*, 2001, 23(8):1296–1310.
80. Bartlett JA et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults. *AIDS*, 2001, 15(11):1369–1377.
81. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133(1):21–30.
82. Fumaz CR et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29(3):244–253.
83. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence [review]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29 Suppl. 1:S2–S10.
84. Moore AL et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure? *AIDS*, 2002, 16(4):615–618.
85. WHO antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2006 revision. Geneva, WHO, 2006.
86. Nettles RE et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, 293(7):817–829.
87. Le Moing V et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185(4):471–480.
88. Smith CJ et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190(10):1860–1868.
89. Hunt PW et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17:1907–1915.

90. Graber S et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunological and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133:401–410.
91. Aleman S et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1 infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16:1039–1044.
92. Murri R et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(1):23–30.
93. The PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *The Lancet*, 2004, 364:51–62.
94. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.
95. Gallant JE et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):191–201.
96. Miller MD et al. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R or M184V RT mutations. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 10–14 February 2003* (Abstract 616).
97. Parikh U et al. K65R: a multinucleoside resistance mutation of increasing prevalence exhibits bidirectional phenotypic antagonism with TAM. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, 8–11 February 2004* (Abstract 54).
98. Condra JH et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 182(3):758–765.
99. Kempf DJ et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antiviral Therapy*, 2002, 7(3):165–174.
100. Martinez-Picado J et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Virology*, 1999, 73(5):3744–3752.
101. Albrecht MA et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345(6):398–407.
102. Kessler H et al. CD4 cell increases through more than 4 years in antiretroviral-naïve HIV+ patients treated with lopinavir/ritonavir-based therapy. *The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, International AIDS Society and ANRS, Paris, 13 July 2003* (Abstract 568).
103. Abbott's new Kaletra tablet gets EMEA CHMP's OK. *Therapeutics Daily*, 8 May 2006 (<http://www.therapeuticsdaily.com/News/article.cfm?contenttype=sentryarticle&contentvalue=884529&channelID=31>, accessed 9 May 2006).
104. Eron Jr J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 2006, 368(9534):476–482.
105. Slim J et al. Saquinavir/r BID vs. Lopinavir/r BID plus FTC/Tenofovir QD in ARV-naïve HIV-1 –infected patients: GEMINI study. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, UK, 12–16 November 2006*.
106. Lazzarin A et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348(22):2186–2195.
107. Gonzalez-Lahoz J. The RESIST trials – superiority of tipranavir over other PIs. *AIDS Reviews*, 2004, 6(4):244–245.
108. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs*, 2005, 65(12):1669–1679.
109. Clotet B et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *The Lancet*, 2007, 369: 1169–1178.
110. Markowitz M et al. Long-term efficacy and safety of tipranavir boosted with ritonavir in HIV-1–infected patients failing multiple protease inhibitor regimens 80-week data from a phase 2 study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* (in press).

111. Gathe Jr JC et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2007, 23(2):216–223.
112. Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection, *Drugs*, 2005, 65(8):1139–1160.
113. Turner D et al. The influence of protease inhibitor resistance profiles on selection of HIV therapy in treatment-naïve patients. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):301–314.
114. Rottmann C et al: Atazanavir ritonavir saquinavir without any other antiretroviral drugs in protease inhibitor experienced patients with no reverse transcriptase options: a 24 week cohort analysis. *7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 14–18 November 2004* (Abstract P21).
115. Stephan C et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS*, 2004, 18(3):503–508.
116. Eron Jr J et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 26(5):458–461.
117. Boffito M et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. *AIDS*, 2004, 18(9):1291–1297.
118. Ananworanich J et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy: results of the Staccato trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 102).
119. Skiest D et al. Predictors of HIV disease progression in patients who stop ART with CD4 cell counts >350 cells/mm³. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 101).
120. Marchou B et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window - ANRS 106). *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 104).
121. Danel C et al. CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West African adults: ANRS 1269 Trivacan trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 105LB).
122. El-Sadr W et al. Episodic CD4-guided use of art is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 106LB).
123. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 355(22):2283–2296.
124. Jacobson MA et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *The Lancet*, 1997, 349(9063):1443–1445.
125. Race EM et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *The Lancet*, 1998, 351(9098):252–255.
126. Koval CE et al. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35(4):491–493.
127. Carrieri MP et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antiviral Therapy*, 2003, 8(6):585–594.
128. Safren SA et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life-steps and medication monitoring. *Behaviour Research and Therapy*, 2001, (10):1151–1162.
129. Simoni JM et al. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Topics in HIV Medicine*, 2003, 11(6):185–198.
130. Golin CE, Smith SR, Reif S. Adherence counseling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina. *Journal of General Internal Medicine*, 2004, 19(1):16–27.
131. Weber R et al. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(1):85–95.

132. Kerr T et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):407–414.
133. Tyndall MW et al. Attendance, drug use patterns, and referrals made from North America's first supervised injection facility. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, December.
134. Yun LW et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(4):432–438.
135. Zimmermann AE et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(2):283–290.
136. Bartlett JG. *Pocket guide to adult HIV/AIDS treatment*. Baltimore, John Hopkins University AIDS Service, 2006 (<http://hopkins-aids.edu/publications/pocketguide/pocketgd0106.pdf>, accessed 11 September 2006).
137. Sande MA, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to HIV/AIDS therapy*, 13th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2004.
138. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 35th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2005.
139. Antoniu T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2002, 36(10):1598–1613.
140. WHO/EURO report of the technical consultation on clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (<http://www.euro.who.int/document/E87956.pdf>, accessed 5 April 2006).
141. 2006 antiretroviral drug guide. *IAPAC Monthly*, 2006, 12 Suppl. 1 (<http://www.iapac.org/home.asp?pid=7288>, accessed 11 September 2006).
142. Liu H et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134(10):968–977.
143. Bangsberg DR et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 26(5):435–442.
144. Hugen PW et al. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 30(3):324–334.
145. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133(1):21–30.
146. Parienti JJ et al. The pills identification test: a tool to assess adherence to antiretroviral therapy. *JAMA*, 2001, 285(4):412.
147. Descamps D et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA*, 2000, 283(2):205–11.
148. Havlir DV et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA*, 2000, 283(2):229–234.
149. Vingerhoets J et al. Effect of baseline resistance on the virologic response to a novel NNRTI, TMC 125, in patients with extensive NNRTI and PI resistance: analysis of study TMC 125–233. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 154).
150. De Meyer et al. Effect of baseline susceptibility and on-treatment mutations on TMC 114 and control PI efficacy: preliminary analysis of data from PI-experienced patients from POWER 1 and POWER 2. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 157).



ЕВРОПА

2

2 Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Общие принципы	57
II. Ведение пациентов с оппортунистическими инфекциями	58
1. Общие сведения	58
2. Первичное обследование	59
3. Консультирование по проблеме ОИ и другим заболеваниям	59
4. Профилактика ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов	60
5. Диагностика и лечение ОИ	61
5.1. Инфекции респираторного тракта	61
5.1.1. Бактериальные пневмонии	62
5.1.2. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями	64
5.1.3. Пневмоцистная пневмония	65
5.1.4. Пневмонии другой этиологии у лиц с иммунодефицитом	67
5.2. Инфекции желудочно-кишечного тракта	67
5.3. Кандидоз	68
5.4. Криптококковый менингит	71
5.5. Гистоплазмоз	72
5.6. Саркома Капоши (СК)	73
5.7. Рак шейки матки	74
5.8. Другие злокачественные новообразования	75
5.8.1. Неходжкинская лимфома	75
5.8.2. Лимфома Беркитта	75
5.9. Инфекции нервной системы	76
5.9.1. Токсоплазмоз	76
5.9.2. Инфекция, вызванная ВПГ	77
5.9.3. Опоясывающий лишай	79
5.9.4. Цитомегаловирусная инфекция	80
5.9.5. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр	81
III. Общие симптомы	82
1. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия у ВИЧ-инфицированных взрослых	82
2. Лихорадка	83
3. Потеря веса у ВИЧ-инфицированных взрослых	83
4. Хроническая диарея у ВИЧ-инфицированных взрослых	84
5. Поражения полости рта	84
6. Заболевания кожи и ногтей	85
6.1. Дерматомикозы	85
6.2. Онихомикозы	85
6.3. Себорейный дерматит	86
6.4. Чесотка	86
6.5. Стафилококковый фолликулит	87
6.6. Контагиозный моллюск	88
Библиография	89

I. Общие принципы

- Выявление и лечение оппортунистических инфекций (ОИ) – обязательный элемент комплексной медицинской помощи пациентам с ВИЧ.
- Лечение должны получать все больные с ОИ, независимо от пола и социального положения, в том числе потребители инъекционных наркотиков (ПИН), работники коммерческого секса, заключенные, иммигранты и другие уязвимые группы населения. Решение о необходимости лечения принимается исключительно по медицинским показаниям.
- Во время медикаментозной профилактики или лечения ОИ лечение других сопутствующих заболеваний необходимо продолжать.

II. Ведение пациентов с оппортунистическими инфекциями

1. Общие сведения

Обусловленные ВИЧ-инфекцией ОИ перечислены в табл. 1.

Таблица 1. ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ				
Бактериальные инфекции	Грибковые инфекции	Вирусные инфекции	Инфекции, вызванные простейшими	Другие болезни
Туберкулез Инфекции дыхательных путей Кишечные инфекции Инфекции, вызванные атипичными микобактериями Бартоinelлез	Кандидозный эзофагит Криптококкоз Гистоплазмоз Пневмоцистная пневмония Кокцидиоидомикоз	Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса Опоясывающий лишай Цитомегаловирусная инфекция Инфекция, вызванная герпесвирусом человека типа 8 (герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши) Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия Гепатиты В и С (у ВИЧ-инфицированных протекают тяжелее)	Токсоплазмоз Криптоспоридиоз Микроспоридиоз Изоспориаз Лейшманиоз	Саркома Капоши Неходжкинская лимфома Рак шейки матки Энцефалопатия Вакуолярная миелопатия

В Европейском регионе ВОЗ самыми распространенными являются следующие ОИ:

- туберкулез (ТБ);
- бактериальные инфекции;
- пневмоцистная пневмония (ПЦП);
- герпетические инфекции [включая, опоясывающий лишай (вирус варицелла-зостер), инфекции, вызванные вирусом простого герпеса типа 1 и 2 (ВПГ 1-2) и цитомегаловирусом (ЦМВ)];
- кандидозный эзофагит;
- криптококковый менингит;
- токсоплазмоз.

Реже встречаются следующие заболевания:

- инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАК);
- саркома Капоши (СК);
- неходжкинская лимфома (НХЛ);
- ЦМВ инфекция (ретинит, колит, энцефалит).

В зависимости от различных факторов (как связанных, так и не связанных с эпидемией ВИЧ-инфекции) порядок заболеваний в этом перечне может меняться.

2. Первичное обследование

Пациентам с неизвестным ВИЧ-статусом, у которых обнаружено заболевание из числа часто встречающихся при ВИЧ-инфекции, необходимо предложить тестирование на ВИЧ и консультирование. Врач должен объяснить пациенту причины, по которым ему предлагается пройти тестирование на ВИЧ, и важность полученного результата для правильного лечения. Однако пациент имеет право отказаться от тестирования.

Первичная оценка ВИЧ-статуса должна включать:

- дотестовое консультирование;
- серологическое исследование (как правило, иммуноферментный анализ (ИФА) или экспресс-методы) на антитела к ВИЧ с подтверждением полученного результата иммуноблоттингом;
- послетестовое консультирование ‘независимо от результата исследования включает информацию о снижении рискованного поведения’.

При положительном результате тестирования проводят первичное клиническое обследование для определения стадии ВИЧ-инфекции и выявления сопутствующих заболеваний и состояний. Подробнее см. в Протоколе 1 “Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков”.

3. Консультирование по проблеме ОИ и другим состояниям

- Врачи и медсестры должны объяснять пациентам и их родственникам, что ВИЧ-инфекция – это хроническое заболевание, которое может сопровождаться ОИ.
- Необходимо проинформировать пациентов о том, что некоторые ОИ можно предупредить (см. табл. 2).
- Пациенты должны понимать важность ранней диагностики ОИ и необходимость обращения к врачу при подозрении на прогрессирование ВИЧ-инфекции.
- Необходимо рассказать о симптомах, которые могут указывать на ОИ и о которых следует сообщить лечащему врачу. К ним относятся:
 - одышка: ПЦП, ТБ, пневмония другого происхождения;
 - кашель: ПЦП, ТБ, пневмония другого происхождения;
 - кровохарканье: ТБ, пневмония другого происхождения;
 - неврологические нарушения: церебральный токсоплазмоз, церебральная лимфома или менингит/энцефалит;
 - потеря веса, лихорадка, ночная потливость: ТБ, атипичный микобактериоз, лимфома;
 - снижение остроты зрения: ретинит, вызванный ЦМВ;
 - боль при глотании: кандидозный эзофагит;
 - диарея: колит, вызванный ЦМВ, криптоспоридиоз, микроспоридиоз, сальмонеллез и др.;
 - сужение полей зрения (чтение газеты – хороший тест);
 - слабость в конечностях: церебральный токсоплазмоз;
 - любые изменения психического состояния или поведения, которые замечают друзья и/или родственники пациента и которые могут быть признаком психических нарушений: герпетический менингит, токсоплазмоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и пр.);
 - поражения кожи или (чаще) слизистой ротовой полости: кандидоз («молочница») – может быть признаком неэффективности антиретровирусной терапии (АРТ).
- Пациенты должны понимать важность наблюдения за проявлениями хронических заболеваний, которые у них имеются.

- Пациенты с хроническим гепатитом должны дважды в год проходить ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости в связи с риском развития гепатоклеточной карциномы.
- Пациенты с ТБ в анамнезе должны раз в год проходить рентгенологическое исследование грудной клетки.
- ВИЧ-инфицированные пациенты старшего возраста, страдающие ожирением и гипертонической болезнью и получающие АРТ с ингибиторами протеазы (ИП), должны проходить регулярные исследования для выявления возможных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других заболеваний.
- Пациентов необходимо обеспечить графиком регулярных лабораторных и клинических и исследований. График может меняться при изменении состояния или появлении сопутствующих заболеваний.

Дополнительную информацию по консультированию см. в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

4. Профилактика ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов

- Некоторые ОИ у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), можно предупредить.
- Профилактика ОИ у ЛЖВ должна быть частью комплексной помощи, которая им предоставляется.
- Отмена первичной профилактики ОИ допустима в случаях, когда на фоне АРТ в течение 3-6 месяцев число лимфоцитов CD4 увеличивается до определенного уровня (например, для ПЦП >200/мкл, для токсоплазмоза >100/мкл, для инфекции, вызванной МАК >50/мкл). Отмена вторичной профилактики допустима при тех же условиях, однако требуется тщательное наблюдение за пациентом. Если число CD4 вновь падает ниже указанных уровней, профилактику возобновляют.

В табл. 2 обобщены самые современные рекомендации по профилактике ОИ.

Таблица 2.		Профилактика ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов	
Возбудитель	Показания	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Число лимфоцитов CD4 <200/мкл или кандидоз полости рта и глотки	Триметоприм/сульфаметаксазол (ТМП/СМК) (котримоксазол), 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 1 раз в сутки	<ul style="list-style-type: none"> • ТМП/СМК, 80/400 мг (1 таблетка с обычной дозой) внутрь 1 раз в сутки (1). • ТМП/СМК, 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница). • Дапсон, 50 мг внутрь 2 раза в сутки. • Дапсон, 100 мг внутрь 1 раз в сутки (2). • Пириметамин 50 мг + дапсон 50 мг + фолиевая кислота 15 мг 1 раз в сутки. • Пентамидин (ингаляции), 300 мг 1 раз в 3 недели (3). • Можно также использовать клиндамицин или атоваквон (4, 5).
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Положительная проба Манту (диаметр папулы ≥ 5 мм) или недавний контакт с больным активным ТБ	Изониазид, 300 мг внутрь + пиридоксин 50 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 6 месяцев (6)	В географических областях с высоким распространением устойчивости к изониазиду, необходимы дальнейшие исследования для разработки альтернативных методов химиопрофилактики ТБ
<i>Toxoplasma gondii</i> (первичная профилактика)	Число CD4 <100/мкл	ТМП/СМК, 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 1 раз в сутки	<ul style="list-style-type: none"> • ТМП/СМК, 80/400 мг (1 обычная таблетка) внутрь 1 раз в сутки (7, 8). • Дапсон, 50 мг внутрь 1 раз в сутки + пириметамин, 50 мг внутрь 1 раз в неделю + фолиевая кислота, 25 мг внутрь 1 раз в неделю
<i>Toxoplasma gondii</i> (вторичная профилактика)	Число CD4 <100/мкл	ТМП/СМК, 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 1 раз в сутки	Дапсон, 50 мг внутрь 1 раз в сутки + пириметамин 50 мг внутрь 1 раз в сутки + фолиевая кислота 15–25 мг 1 раз в сутки
Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	Число CD4 <50/мкл	Азитромицин, 1200 мг внутрь 1 раз в неделю	Кларитромицин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки (9, 10)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Число CD4 <50/мкл	Флуконазол, 100–200 мг внутрь 1 раз в сутки (11)	

5. Диагностика и лечение ОИ

5.1. Инфекции респираторного тракта

- Инфекции нижних отделов респираторного тракта – самые распространенные рецидивирующие инфекции у ЛЖВ, обычно угрожающие жизни пациента. Возбудители этих инфекций – бактерии, реже вирусы и грибы.
- Бактериальные пневмонии, которые могут диагностироваться уже на ранней стадии ВИЧ-инфекции, хорошо поддаются лечению антибиотиками (12).

- ВИЧ-инфицированные пациенты особенно подвержены инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, в частности *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (13).
- В дальнейшем, по мере угнетения иммунной системы, могут развиваться ОИ, поражающие легкие, наиболее серьезной из которых является ТБ легких.
- По мере ослабления клеточного иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией могут развиваться такие опасные для жизни ОИ, как ПЦП и тяжелые пневмонии, вызванные вирусами и другими грибами. В табл. 3 суммированы заболевания респираторного тракта, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией.

Таблица 3. Заболевания респираторного тракта у ЛЖВ	
Инфекции	Возможные осложнения^а
Бактериальные	
Пневмококковая пневмония	Эмпиема плевры ^б , плевральный выпот, абсцесс легкого
Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>	Плевральный выпот ^б , абсцесс легкого, эмпиема плевры
Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Эмпиема плевры ^б , плевральный выпот
Стафилококковая пневмония	Абсцесс легкого ^б , эмпиема плевры, плевральный выпот
ТБ легких	Перикардиальный выпот, абсцесс легкого, эмпиема плевры, плевральный выпот
Пневмония, вызванная МАК	Редко: абсцесс (чаще при синдроме восстановления иммунитета)
Вирусные	
ЦМВ-инфекция	Пневмонит ^б (высокая летальность)
ВПГ-инфекция	Пневмонит ^б (высокая летальность)
Грибковые	
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Пневмоторакс
Криптококкоз	
Гистоплазмоз	
Аспергиллез	Абсцесс легкого
Другие заболевания	
Саркома Капоши	Плевральный или перикардиальный выпот
Лимфомы	Плевральный или перикардиальный выпот
Карцинома (не связанная с ВИЧ-инфекцией)	Перикардиальный выпот

^а Осложнения перечислены в порядке убывания частоты.

^б Самые частые осложнения.

5.1.1. Бактериальные пневмонии

- Бактериальные инфекции нижних отделов респираторного тракта широко распространены в общей популяции, но у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом они встречаются чаще и протекают тяжелее.
- Самый распространенный возбудитель – *Streptococcus pneumoniae*.
- Пациенты с бактериальной пневмонией жалуются на кашель и лихорадку, часто на боль в груди, затрудненное или учащенное дыхание.
- При рентгенологическом исследовании можно выявить типичные признаки долевой пневмонии или бронхопневмонии; иногда выявляются атипичные инфильтративные изменения или изменения не обнаруживаются.

Диагностика

Диагноз пневмонии обычно ставится на основании клинической картины и данных рентгенологического исследования, которое позволяет выявить:

- долевые или очаговые участки затемнения;
- диффузную инфильтрацию;
- нетипичные изменения, включая каверны.

Лечение

- Если состояние пациента не слишком тяжелое и нет подозрения на ПЦП, лечение можно проводить в домашних условиях. Рекомендации по лечению приведены в табл. 4 и 5 ниже.

Таблица 4. Антибиотики первого ряда для лечения бактериальной пневмонии					
Антибиотик	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения	
Амоксициллин (если возможна устойчивость к пенициллину/ампициллину, эти препараты назначают с ингибитором β-лактамазы)	500–1000 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7 суток или больше (до выздоровления)	
<i>или</i>					
Эритромицин	500 мг	4 раза в сутки	Внутрь	7 суток	
<i>или</i>					
Кларитромицин	500 мг	2 раза в сутки	Внутрь	7 суток	
<i>или</i>					
Азитромицин	500 мг	1 раз в сутки	Внутрь	3–4 суток	
<i>или</i>					
Фторхинолон, активный в отношении пневмококков (например, моксифлоксацин)	400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	7 суток	
<i>или</i>					
Доксициклин	100 мг	2 раза в сутки	Внутрь	7 суток	

- Если в течение 72 часов лечения препаратами первого ряда состояние пациента не улучшается (сохраняются лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка), необходима госпитализация и лечение антибиотиками второго ряда (см. табл. 5). Некоторым пациентам требуются ингаляции кислорода (в этом случае должно возникать подозрение на ПЦП).
- Тяжелобольным показана немедленная госпитализация.

Таблица 5.		Антибиотики второго ряда для лечения бактериальной пневмонии			
Антибиотик	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения	
Цефтриаксон + эритромицин	2 г	1 раз в сутки	в/в*	7 суток	
	500 мг	4 раза в сутки			
<i>или</i>					
Ампициллин + сульбактам + эритромицин	1500 мг	3 раза в сутки	в/в	7 суток	
	500 мг	4 раза в сутки			
<i>или</i>					
Фторхинолон, активный в отношении пневмококков (например, моксифлоксацин)	400 мг	1 раз в сутки	в/в, внутри	7 суток	
<i>или</i>					
Хлорамфеникол (если недоступны другие препараты)	12,5 мг/кг (в пересчете на основание)	4 раза в сутки	в/в	7 суток	

* в/в - внутривенно

- Если лечение не помогает, необходимо исключить ПЦП и ТБ. «Золотой стандарт» диагностики – бронхоальвеолярный лаваж с выделением возбудителя до начала антибактериальной терапии (14). Целесообразно использовать также посев крови; частота выявления пневмококков с помощью этого метода выше и можно повторить посев до 5 раз.

5.1.2. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Инфекции, вызванные комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАК или МАИ), встречаются реже, чем другие ОИ. Для них характерны:

- лихорадка;
- потеря веса;
- ночная потливость;
- диарея;
- слабость.

МАК обнаруживаются в крови и выделениях пациента. Подтверждает диагноз выявление кислотоустойчивых бактерий в стерильных в норме жидкостях и тканях (в крови, спинномозговой жидкости (СМЖ), биоптатах костного мозга и печени).

Диагностика

- Основной метод диагностики – посев крови на специальную среду.
- У пациентов с клиническими проявлениями инфекции концентрация микобактерий в крови так велика, что посевам крови почти всегда оказываются положительными.
- Поскольку при диссеминированных инфекциях, вызванных атипичными микобактериями, часто страдают печень и костный мозг, возбудителей можно обнаружить в биоптатах этих органов, окрашенных по Цилю–Нильсену.
- Биопсия печени позволяет поставить предположительный диагноз и выиграть время.

Лечение

Таблица 6.		Инфекции, вызванные атипичными микобактериями		
Антибиотик	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда (15, 16)</i>				
Кларитромицин	500–1000 мг	2 раза в сутки	Внутрь	6 месяцев; продолжительность лечения зависит от состояния пациента
+				
этамбутол	15 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	6 месяцев; продолжительность лечения зависит от состояния пациента
+				
рифабутин	300–450 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6 месяцев; продолжительность лечения зависит от состояния пациента
<i>Другие препараты, активные в отношении МАК^a</i>				
Азитромицин	500–1200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6 месяцев
Ципрофлоксацин	500 мг	2 раза в сутки	Внутрь	6 месяцев
Амикацин	15 мг/кг/сут или 7,5 мг/кг/сут	1 раз в сутки 2 раза в сутки	в/в в/в	Не более 4 недель

^a Рифампицин неэффективен в отношении МАК.

- Если на фоне лечения состояние пациента улучшается, а препараты хорошо переносятся, можно начать АРТ.
- Обычно АРТ начинают через 4–6 недель после начала лечения инфекции, вызванной МАК. Через 6 месяцев, при условии, что число лимфоцитов CD4 >100/мкл, дозы антибиотиков можно уменьшить или перейти на поддерживающую терапию (вторичная профилактика).
- Отмена вторичной профилактики допустима при условии, что число лимфоцитов CD4 остается достаточно высоким и стабильным на протяжении более 3–6 месяцев.
- Необходимо продолжать лечение и вторичную профилактику инфекции, вызванной МАК, в течение 6 месяцев для достижения эффективности терапии и предупреждения рецидивов.
- Важно начинать лечение с антибактериальной терапии, для того чтобы не спутать побочные эффекты антибиотиков с побочными эффектами антиретровирусных (АРВ)-препаратов.
- Под действием АРТ возможно развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) и обострение инфекции, вызванной МАК. (Подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», разделы «Клиническая эффективность лечения» и «Воспалительный синдром восстановления иммунитета»).

5.1.3. Пневмоцистная пневмония

- ПЦП – распространенная ОИ, ассоциирующаяся с ВИЧ-инфекцией. Возбудитель – грибок *Pneumocystis jirovecii* (прежнее название – *Pneumocystis carinii*).
- Типичные жалобы – кашель, одышка и лихорадка.
- В некоторых случаях при физикальном исследовании признаков поражения легких не обнаруживается.
- У пациентов с ПЦП часто наблюдаются признаки дыхательной недостаточности: одышка и цианоз.

- ПЦП может протекать очень тяжело и в отсутствие своевременного и правильного лечения приводить к смерти.

Диагностика

- Диагноз часто ставится по клиническим симптомам, которые обнаруживаются у ВИЧ-инфицированного пациента: лихорадка, дыхательная недостаточность, иногда цианоз.
- У пациента может быть сухой кашель, однако, диагностическим признаком считают одышку при отсутствии или слабых признаках поражения легких при физикальном исследовании.
- Настораживающие рентгенологические изменения:
 - гомогенные затемнения (по типу матового стекла) в нижних частях обоих легких (обнаруживаются не всегда);
 - очаговые затемнения в обоих легких, сходные с таковыми при бактериальной пневмонии и ТБ.
 - У значительной части пациентов с подтвержденным диагнозом ПЦП рентгенологические признаки поражения легких отсутствуют.
- «Золотой стандарт» диагностики – исследование бронхоальвеолярного лаважа (14). Диагноз подтверждается при обнаружении цист *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, выделенной при усиленном кашле, или аспирате, полученном при бронхоальвеолярном лаваже.
- Если бронхоскопия недоступна, диагноз ПЦП подтверждает ухудшение показателей функции внешнего дыхания и газов артериальной крови.
- Лечение следует начинать немедленно после постановки диагноза.

Лечение

Лечение проводится в условиях стационара. Может потребоваться поддерживающая терапия, в частности ингаляции кислорода. Схемы лечения приведены в табл. 7 и 8 ниже.

Таблица 7. ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЦП				
Антимикробные препараты	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
ТМП/СМК	240/1200 (при массе тела ≤60) и 320/1600 (при массе тела >60)	4 раза в сутки	Внутрь, в/в	21 день

Таблица 8. ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО РЯДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЦП				
Антимикробные препараты	Доза	Частота приема	Путь введения	Продолжительность лечения
Клиндамицин + примахин	600 мг	4 раза в сутки	Внутрь, в/в	21 день (17)
	15 мг	2 раза в сутки	Внутрь	
<i>или</i>				
Пентамидин (вместе с антибиотиками широкого спектра действия для профилактики бактериальной суперинфекции, напр., ампициллин + сульбактам в течение 10 суток)	4 мг/кг в/в 1 раз в сутки; через 5 дней лечения дозу уменьшают до 2 мг/кг (18)	1 раз в сутки	В/в	21 день

- При тяжелой пневмонии назначают преднизолон 80–250 мг в сутки внутрь или в/в в течение 1–2 недель (уменьшает интерстициальный отек легких).
- В тяжелых случаях можно использовать комбинированную терапию (например, ТМП/СМК и пентамидин); согласно нескольким сообщениям с описанием случаев, эта схема

ассоциировалась с высоким риском токсичности. При тяжелой пневмонии может потребоваться искусственная вентиляция легких или ингаляции кислорода (при $\text{SaO}_2 < 92\%$). Необходимо следить за побочными эффектами; возможны нарушения со стороны почек (оба препарата), поджелудочной железы (пентамидин), костного мозга (ТМП/СМК). Оценка лабораторных показателей должна проводиться 2 раза в неделю.

После купирования острых проявлений ПЦП:

- необходимо продолжать вторичную профилактику ПЦП с использованием ТМП/СМК в дозе 160/800 мг внутрь 1 раз в сутки в течение продолжительного времени;
- профилактику можно отменить, когда число лимфоцитов CD4 у пациента продолжает оставаться стабильным на уровне $>200/\text{мкл}$ в течение, по крайней мере, 3 месяцев.

5.1.4. Пневмонии другой этиологии у лиц с иммунодефицитом

- К возбудителям пневмонии относятся также вирусы и другие грибы. Эти инфекции трудно диагностировать без соответствующего лабораторного оборудования и трудно лечить.
- Возбудителями вирусной пневмонии могут быть ВПГ, вирус опоясывающего лишая (вирус варицелла-зостер) и ЦМВ.
- Кроме ПЦП возможны пневмонии, вызванные другими грибами: *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus spp.*

Диагностика

- При неэффективности стандартного лечения пневмонии антибиотиками следует заподозрить ТБ легких или пневмонию, вызванную вирусами, грибами или простейшими.
- Для уточнения возбудителя требуются специальные лабораторные исследования:
 - определение сверххранного антигена ЦМВ (pp65) в крови или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже;
 - ПЦР для выявления герпесвирусов (ЦМВ, ВПГ 1 и 2, вируса опоясывающего лишая, вируса Эпштейна–Барр, герпесвирусов человека типа 6 и 8);
 - посев на специальные среды для медленно растущих возбудителей, в частности *Nocardia spp.*
- В ходе диагностики необходимо тесное сотрудничество лечащего врача и микробиолога.

Лечение

Выбор препаратов зависит от возбудителя инфекции, например, при пневмонии, вызванной ЦМВ, назначают фоскарнет, при нокардиозе – длительный курс антибактериальной терапии (8 недель).

5.2. Инфекции желудочно-кишечного тракта

- Инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у ЛЖВ могут быть вызваны:
 - ВИЧ (непосредственное воздействие вируса на ЖКТ);
 - бактериями;
 - грибами;
 - вирусами;
 - простейшими;
 - паразитами.
- Иногда проблемы могут возникать из-за атрофии кишечных ворсинок, обычно приводящей к нарушению всасывания.
- Самая распространенное проявление поражения ЖКТ – диарея, которая может иметь острое, подострое или хроническое течение.
- Хроническая диарея наблюдается у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (СПИД) и часто является причиной смерти.
- Острая диарея приводит к обезвоживанию, несмотря на соответствующее лечение.

- Кровотечение или примесь крови в кале указывают на дизентерию, вызванную шигеллами, или на амебную дизентерию.
- Другие нарушения со стороны ЖКТ у ЛЖВ:
 - плохой аппетит;
 - тошнота;
 - рвота;
 - нарастающая потеря веса.

В табл. 9 суммированы клинические характеристики, методы диагностики и лечения инфекций ЖКТ, которые часто наблюдаются у ЛЖВ.

Таблица 9. Инфекции ЖКТ, часто встречающиеся у ЛЖВ		
Инфекция	Клиническая картина и диагностика	Лечение
Сальмонеллез (кроме <i>Salmonella typhi</i> и <i>paratyphi</i>)	Лихорадка, боль в животе, диарея (иногда с примесью крови), похудание, потеря аппетита, гепатоспленомегалия. Диагностика: посев крови или кала	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки, >2 недель (19)
Шигеллез	Лихорадка, боль в животе, диарея с примесью крови. Диагностика: посев крови или кала	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней или Налидиксовая кислота 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней или ТМП/СМК 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней
Криптоспоридиоз	Водянистая диарея, потеря аппетита, нормальная температура тела. Диагностика: микроскопическое исследование кала	Паромомицин 1 г внутрь 2 раза в сутки + азитромицин 600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 4 недель затем только паромомицин в течение 8 недель (20, 21). Лечение часто неэффективно (22).
Микроспоридиоз	Водянистая диарея, потеря аппетита; нормальная температура тела. Диагностика: микроскопическое исследование кала	Альбендазол 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 4 недель; Если неэффективно: Мебендазол 200 мг внутрь 3 раза в сутки (хотя альбендазол обычно бывает эффективнее мебендазола) (23)

5.3. Кандидоз

- *Candida albicans* колонизирует ЖКТ людей обоих полов. *C. albicans* обнаруживается в микрофлоре влагалища примерно у трети здоровых женщин.
- У женщин с вагинальным кандидозом могут наблюдаться выделения из влагалища и зуд в области вульвы и влагалища.
- У мужчин с генитальным кандидозом развивается баланит или баланопостит, сопровождающиеся выделениями из-под крайней плоти и зудом в области полового члена и крайней плоти.
- Кандидоз полости рта («молочница») проявляется воспалением слизистой и появлением плотно прилегающих к ней белых бляшек.
- *Candida albicans* может вызывать поражение кожи – дерматит, сопровождающийся зудом.
- При выраженном иммунодефиците кандидоз полости рта может распространяться на пищевод.

- Поражение бронхов и диссеминированная инфекция встречаются редко.

Симптомы

- Кандидоз полости рта включает поражение слизистой оболочки:
 - щек;
 - языка;
 - ротоглотки;
 - десен;
 - твердого и мягкого неба.
- Возможно бессимптомное течение; иногда пациенты жалуются на жжение во рту во время еды.
- Некоторые пациенты могут жаловаться на появление белых бляшек на слизистой рта.
- При кандидозном эзофагите появляются жалобы на:
 - боль при проглатывании пищи;
 - боль за грудиной;
 - повышенное слюнотечение.

Лица, у которых чаще всего наблюдается кандидоз:

- здоровые беременные женщины и здоровые женщины, принимающие пероральные контрацептивы;
- здоровые новорожденные, особенно недоношенные;
- пациенты, получающие длительные курсы антибиотиков широкого спектра действия;
- пациенты, получающие стероидные гормоны;
- пациенты, страдающие сахарным диабетом;
- лица с врожденным или приобретенным иммунодефицитом;
- ослабленные и истощенные пациенты;
- пациенты с тяжелыми нарушениями питания;
- онкологические пациенты, а также пациенты, получающие лучевую или химиотерапию.

Диагностика

- Диагноз кандидоза ротоглотки ставится на основании клинической картины и результатов микроскопии соскоба со слизистой полости рта.
- При осмотре обнаруживаются покраснение и воспаление слизистой с белыми бляшками или без них.
- Может быть воспалена слизистая неба, глотки, десен, языка и щек; язык становится красным, сосочки сглажены.
- Подтверждение диагноза с помощью биопсии пораженных тканей необходимо только при кандидозном эзофагите и при подозрении на аспергиллез легких.
- Для кандидозного эзофагита характерны:
 - боль при глотании;
 - боль в груди, которая усиливается при глотании.
- Диссеминированный кандидоз проявляется лихорадкой и симптомами со стороны пораженного органа (например, слепота при поражении глаз).

Лечение

- Лечение локализованного кандидоза начинают с относительно недорогих препаратов для местного применения – нистатина, миконазола или клотримазола.
- При диссеминированном кандидозе, а также при неэффективности местного лечения назначают противогрибковые средства для системного применения - кетоконазол, флуконазол, итраконазол, амфотерицин В.
- При лечении кандидоза у пациентов, получающих заместительную терапию метадон, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия метадона с флуконазолом, итрако-

назолом и кетоконазолом (см. табл. 4 в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).

Таблица 10.		ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА		
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Препараты первого ряда (24)				
Миконазол	Таблетки для рассасывания	1 раз в сутки	Таблетку держат за щекой до полного рассасывания	7 суток
<i>или</i>				
Флуконазол	100 мг	2 раза в сутки в течение 3 дней, затем 1 раз в сутки в течение 4 дней	Внутрь	7 суток
Препараты второго ряда (25)				
Итраконазол	200–400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	7 суток

Таблица 11.		ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА		
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Препараты первого ряда				
Флуконазол	100 мг	Однократно	Внутрь	Однократно
Клотримазол	500 мг	Однократно	Интравагинально	Однократно
Препараты второго ряда				
Кетоконазол	200 мг	2 раза в сутки	Внутрь	3 суток
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	7 суток
Поддерживающая терапия				
Нистатин	2–4 млн ед.	2 раза в сутки	Внутрь	10 суток
<i>или</i>				
Флуконазол	50–200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	10 суток
Препараты третьего ряда				
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	В зависимости от ответа на лечение, в среднем 7–10 суток
Итраконазол	100 мг	1 раз в сутки	Внутрь	В зависимости от ответа на лечение, в среднем 7–10 суток

Таблица 12. ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗНОГО ЭЗОФАГИТА И ДИССЕМИНИРОВАННОГО КАНДИДОЗА				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Кетоконазол	200–400 мг	2 раза в сутки	Внутрь	21 день
<i>или</i>				
Флуконазол (эффективнее кетоконазола)	200–400 мг, через 3 суток (в зависимости от клиники) дозу можно снизить до 100 мг	1 раз в сутки	Внутрь, в/в	14 суток
<i>Препараты второго ряда</i>				
Амфотерицин В	0,3–0,5 мг/кг		В/в	10–14 суток
<i>или</i>				
Итраконазол	200–400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	2 недели

- Пациентам с кандидозным эзофагитом может потребоваться длительная поддерживающая терапия флуконазолом (50–100 мг), итраконазолом (100 мг) или кетоконазолом (200 мг); все препараты принимают внутрь 1 раз в сутки.
- Если лечение неэффективно, следует заподозрить ВПГ- или ЦМВ-эзофагит и направить пациента на эзофагоскопию.
- *Candida glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis* могут быть устойчивы к флуконазолу. Необходимо культуральное исследование образцов; можно уточнить чувствительность выделенного возбудителя к препарату и назначить амфотерицин В. Существуют новые препараты, такие как вориконазол, позаконазол и каспофунгин, активные в отношении всех патогенных грибов, включая *Aspergillus spp.* Устойчивость к ним встречается редко. Однако все эти препараты очень дорогие. Вориконазол может взаимодействовать с АРВ-препаратами; его нельзя назначать пациентам, принимающим эфавиренз или ритонавир. Пациенты, получающие ИП и вориконазол должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы не пропустить возможные побочные эффекты (26).

5.4. Криптококковый менингит

- Менингит – самое частое проявление криптококкоза. Легочный и диссеминированный криптококкоз встречаются реже.
- Криптококковый менингит – распространенное у ЛЖВ системное заболевание, вызванное грибами.
- **Без лечения средняя продолжительность жизни пациентов с криптококковым менингитом может составлять меньше месяца.**

Диагностика

Диагностика криптококкового менингита не представляет сложности. Обычно наблюдаются головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц и/или симптомы поражения черепных нервов; возможна потеря сознания вплоть до комы. Однако иногда признаки воспаления мозговых оболочек, например лихорадка и ригидность затылочных мышц, отсутствуют. Возбудителя можно обнаружить при микроскопии осадка, полученного после центрифугирования СМЖ (окраска тушью).

- В мазке видны дрожжевые клетки, покрытые толстой капсулой.
- Другой метод диагностики – посев СМЖ для получения культуры криптококков.
- Ценный диагностический метод – выявление криптококкового антигена в крови или СМЖ.

Лечение

Таблица 13. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КРИПТОКОККОВОМ МЕНИНГИТЕ				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ при- менения	Продолжитель- ность лечения
<i>Препараты первого ряда (27)</i>				
Амфотерицин В +	0,7–1,0 мг/кг	1 раз в сутки	в/в	14 дней
5-фторцитозин	25 мг/кг	4 раза в сутки	в/в	
<i>затем</i> флуконазол	400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	По крайней мере, 10 недель
<i>затем</i> флуконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	Пожизненно
<i>Препараты второго ряда</i>				
Амфотерицин В +	0,7–1,0 мг/кг	1 раз в сутки	в/в	6–10 недель
5-фторцитозин	25 мг/кг	4 раза в сутки	в/в	
<i>или</i>				
Амфотерицин В	0,7–1,0 мг/кг	1 раз в сутки	в/в	6–10 недель
<i>или (в легких случаях)</i>				
Флуконазол	400–800 мг	1 раз в сутки	Внутрь	10–12 недель
<i>затем</i> флуконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	Пожизненно

Вторичная химиопрофилактика или поддерживающая терапия

- Необходима пожизненная вторичная химиопрофилактика; для этого можно использовать флуконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки.
- Альтернативный препарат для долговременной вторичной химиопрофилактики – итраконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки пожизненно.
- Конкретных доказательств в пользу продолжения или прекращения профилактики после улучшения функции иммунной системы (CD4 >200/мкл) пока нет.
- При лечении пациентов, получающих заместительную терапию метадон, необходимо помнить о взаимодействии флуконазола и метадона (см. табл. 4 в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).

5.5. Гистоплазмоз

Гистоплазмоз – редко встречающаяся острая или хроническая инфекция, вызванная вдыханием спор гриба *Histoplasma capsulatum*.

- Риск заболевания зависит от состояния иммунной системы и количества попавшего в организм возбудителя.
- Для предотвращения диссеминированного гистоплазмоза важна сохранность клеточного иммунитета. Острый гистоплазмоз по клинической картине напоминает грипп:
 - лихорадка;
 - потеря аппетита;
 - артралгия;
 - миалгия;
 - сухой кашель;
 - боль в груди.
- У лиц с ослабленным иммунитетом вскоре после первых проявлений заболевания происходит диссеминация инфекции. Диссеминированный гистоплазмоз проявляется:
 - потерей веса;
 - поражениями на слизистой рта и коже;

- легочными симптомами;
- увеличением печени, селезенки и лимфатических узлов.
- На слизистой рта могут появляться некротизированные язвы с приподнятыми краями. Возможна перфорация твердого неба и значительное разрушение мягких тканей.

Диагностика

Диагноз ставится на основании клинической картины и подтверждается получением культуры гриба или гистологическим исследованием биоптата пораженных тканей.

- При рентгенологическом исследовании грудной клетки в острой стадии гистоплазмоза можно обнаружить:
 - увеличение прикорневых лимфоузлов;
 - рассеянные инфильтраты;
 - узлы в нижних отделах легких.
- Разработаны тесты, основанные на исследовании крови, и кожные пробы, однако широкого применения эти методы не нашли.

Лечение

При нормальном состоянии иммунной системы острый гистоплазмоз проходит самостоятельно и лечения не требует. Схема лечения пациентов с ослабленным иммунитетом приведена в табл. 14.

Таблица 14. ЛЕЧЕНИЕ ГИСТОПЛАЗМОЗА				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Амфотерицин В	0,7–1,0 мг/кг	1 раз в сутки	в/в	10 дней

Источник: Johnson et al., 2002 (28).

Вслед за первичным курсом проводят продолжительное лечение (в течение 3 месяцев после восстановления уровня CD4 >100/мкл) одним из следующих препаратов:

- итраконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки;
- флуконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки;
- амфотерицин В, 1 мг/кг в/в 1 раз в неделю.

Альтернативная схема: итраконазол, 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 3 суток, затем по 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 12 недель (во время еды, запивать кислым напитком).

5.6. Саркома Капоши (СК)

- Возбудителем СК является герпесвирус человека типа 8, также известный, как вирус герпеса, ассоциированный с СК.
- Все пациенты с подозрением на СК должны быть обследованы онкологом и при необходимости направлены в онкологическую клинику.
- У ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом СК протекает тяжелее, с тенденцией к диссеминации и быстрее прогрессирует по сравнению с эндемической формой заболевания и лиц, не инфицированных ВИЧ.

Диагностика

Диагноз ставят на основании клинической картины и подтверждают при гистологическом исследовании биоптата пораженных тканей.

Клинические симптомы и признаки:

- Поражения можно обнаружить на любом участке кожи и слизистых оболочек. Кожные элементы представляют собой гиперпигментированные, синие или багровые папулы или узлы, которые могут сопровождаться лимфостазом. При системных поражениях обычно вовлечены небо, ЖКТ, легкие и лимфоузлы.
- Элементы СК в ротовой полости можно обнаружить на твердом небе и иногда на языке, в горле, на миндалинах и деснах. Элементы представляют собой багровые папулы, обычно безболезненные. Иногда обнаруживаются крупные элементы и элементы на ножке.
- Поражения легких при СК носят инфильтративный характер и сопровождаются плевральным выпотом; часто развивается дыхательная недостаточность. СК следует отличать от бактериального ангиоматоза (бактериальная инфекция, вызванная *Bartonella spp.*), который часто встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Лечение

- СК – онкологическое заболевание, лечить которое должен онколог.
- При локализованной форме используют лучевую терапию, при генерализованной – цитостатическую химиотерапию.
- Комбинации цитостатических препаратов, которые применяют с различным успехом:
 - липосомный доксорубин в качестве монотерапии (наилучший результат) (29–31);
 - блеомицин;
 - винкристин;
 - даунорубин;
 - винбластин;
 - этопозид.
- Ремиссия достигается с трудом; часто наблюдаются рецидивы.
- Локализованные образования можно удалять хирургическим путем, использовать жидкий азот (частые рецидивы), лазер или ионизирующее излучение. Показано, что также эффективны инъекции блеомицина в область поражения.
- Обычно СК излечивается на фоне АРТ без дополнительных методов лечения. При эффективной АРТ элементы СК перестают прогрессировать и постепенно исчезают.

5.7. Рак шейки матки

- Рак шейки матки – один из самых распространенных в мире видов рака, являющихся причиной женской смертности. Оценочное число новых случаев составляет 500 000 в год (32).
- Ведущим этиологическим агентом развития рака и предраковых заболеваний нижних отделов генитального тракта, включая рак шейки матки, является вирус папилломы человека (ВПЧ).
- У женщин, живущих с ВИЧ, относительный риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) повышен в 5–10 раз. Изменения при цитологическом исследовании мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау (Пап-мазок) отмечаются у 20–40% женщин, инфицированных ВИЧ (33, 34).

Диагностика

При постановке диагноза ВИЧ-инфекции женщине необходимо провести гинекологическое исследование и цитологическое исследование Пап-мазка. Исследование Пап-мазка повторяют через 6 месяцев и затем ежегодно.

Подробнее см. в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ».

5.8. Другие злокачественные новообразования

Лимфомы (в том числе НХЛ, лимфома центральной нервной системы (ЦНС) и лимфома Беркитта) и плоскоклеточный рак встречаются у ЛЖВ чаще, чем у лиц с нормальным иммунитетом. Все пациенты, у которых подозревают рак, должны быть обследованы онкологом и при необходимости направлены в онкологическую клинику.

5.8.1. Неходжкинская лимфома

НХЛ (обычно В-клеточная, очень редко Т-клеточная) часто наблюдается у ЛЖВ с иммунодефицитом, однако, ее появление не зависит от числа лимфоцитов CD4. Полагают, что в патогенезе лимфом играют роль вирусы, в частности вирус Эпштейна–Барр.

- Опухолевые клетки НХЛ могут определяться в организме повсеместно, чаще всего в лимфоузлах и в мышцах, а также в других органах, включая печень, селезенку, легкие, сердце, головной мозг, ЖКТ и кости (реже).
- Симптомы могут быть самыми разнообразными.
- Могут пальпироваться увеличенные лимфоузлы различной локализации.
- Часто (но не всегда) пациенты жалуются на лихорадку, похудание, слабость.
- Для определения стадии заболевания (I–IV) необходимы различные исследования: компьютерная аксиальная томография (КТ), биопсия костного мозга, люмбальная пункция для получения СМЖ и гастроскопия.
- Диагноз ставится на основании положительных результатов гистологического исследования биоптата из подозрительного (увеличенного) лимфоузла.

5.8.2. Лимфома Беркитта

Лимфомы Беркитта – это подгруппа НХЛ, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Они могут наблюдаться до развития у пациентов выраженного иммунодефицита. Этот тип опухоли ассоциируется с вирусом Эпштейна–Барр.

Диагностика

Диагноз основывается на тщательном гистологическом исследовании биоптатов лимфоузла и опухоли.

Лечение лимфом всех типов – НХЛ, Беркитта и лимфомы ЦНС

- При НХЛ эффективна химиотерапия по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), которую проводят шестью курсами (именно столько курсов обычно необходимо для полной ремиссии):
 - преднизолон, 100 мг/сут внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней;
 - винкристин (Онковин), 1,4 мг/м²/сут (максимальная доза – 2 мг/сут) однократно в 1-й день лечения;
 - циклофосфамид, 750 мг/м²/сут однократно в 1-й день лечения;
 - доксорубин (гидроксидономицин), 50 мг/м²/сут однократно в 1-й день лечения.

Начинать новый цикл через каждый 21 день (22-й день становится 1-м днем и т.д.).

- Также установлена эффективность схемы ЕРОСН (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, даунорубин или доксорубин) в сочетании с АРТ. В основе этой схемы – 6 курсов непрерывной в/в инфузии в течение 96 часов (4 суток):
 - этопозид, 50 мг/м²/сут (через центральный венозный катетер);
 - доксорубин, 10 мг/м²/сут (через центральный венозный катетер);
 - винкристин, 0,4 мг/м²/сут, максимальная доза – 2 мг/нед (через центральный венозный катетер);
 - циклофосфамид, 375 мг/м²/сут, в/в однократно, только на 5-й день (болюсная в/в инъекция);
 - преднизолон, 100 мг/сут в 1–5-й дни внутрь 1 раз в сутки.

Курс повторяют с интервалом в 21 день, пока не будет проведено 6 циклов.

- При лимфоме Беркитта используются аналогичные схемы лечения (СНОР или ЕРОСН), показавшие свою эффективность. Обсуждается лечение этой быстрорастущей лимфомы с использованием более агрессивной химиотерапии (как при остром В-лимфобластном лейкозе), однако конкретных рекомендаций пока нет (35, 36).
- При лимфоме Беркитта после химиотерапии назначают лучевую терапию на область предполагаемого первичного очага опухоли.
- Химиотерапию НХЛ можно назначать независимо от числа лимфоцитов CD4, однако для достижения длительной ремиссии необходимо рано начинать АРТ (еще во время химиотерапии, даже если число лимфоцитов CD4 >350/мкл), поскольку без АРТ НХЛ часто рецидивирует (37).
- При лимфоме ЦНС (метастазы) рекомендуют облучение головы на фоне химиотерапии цитостатиками и стероидами (38).
- При первичной лимфоме ЦНС облучение головы – единственный метод лечения, эффективность которого доказана клинической практикой. На момент постановки диагноза у большинства пациентов число лимфоцитов CD4 <50/мкл. Многофакторный анализ показал, что высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) является единственным дополнительным фактором, позволяющим продлить ремиссию. Имеется несколько сообщений об эффективности ВААРТ без цитостатиков, поэтому назначать ее нужно как можно раньше (39, 40).

5.9. Инфекции нервной системы

Проникновение ВИЧ в нервную систему приводит к энцефалопатии, миелопатии и периферической нейропатии. При ВИЧ-инфекции описано множество неврологических синдромов, в том числе:

- атрофия и дегенерация вещества головного мозга;
- СПИД-дементный синдром;
- атрофия мозжечка;
- вакуолярная миелопатия;
- паралич лицевого нерва;
- синдром Гийена–Барре;
- сенсорная и моторная периферическая нейропатия с болевым синдромом.

Поражения ЦНС могут вызывать также многие бактериальные, вирусные и грибковые ОИ выше (см. «Криптококковый менингит», раздел II.5.4).

5.9.1. Токсоплазмоз

Токсоплазмоз часто встречается у ЛЖВ в развитых странах. Он приводит к развитию множественных воспалительных очагов в головном мозге. У ЛЖВ токсоплазмоз проявляется главным образом как энцефалит или как диссеминированная инфекция.

Диагностика

- Заподозрить токсоплазмоз можно по клиническим признакам, которые обнаруживаются у пациента:
 - нарушения сознания;
 - лихорадка;
 - судороги;
 - головная боль;
 - очаговые неврологические симптомы (заторможенность, парезы и параличи черепных нервов, двигательные расстройства, нарушение координации движений, выпадение полей зрения, афазия).
- У пациентов с признаками диффузного поражения коры головного мозга очаговая симптоматика появляется по мере прогрессирования.

- С помощью КТ и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) в головном мозге пациентов можно выявить множественные кольцевидные очаги.
- Если КТ и ЯМР недоступны, серологические тесты на антитела к *Toxoplasma gondii* (IgG) помогут поставить диагноз токсоплазмоза.
- У большинства пациентов с церебральным токсоплазмозом определяются серологические признаки ранее перенесенной инфекции, вызванной *Toxoplasma gondii* (определяются IgG).
- При подозрении на токсоплазмоз начинают пробное лечение.
- Биопсия головного мозга должна рассматриваться только в том случае, если 2-недельный курс пробного лечения не дает результатов.
- Диагноз подтверждается гистологическим исследованием тканей головного мозга, полученных при биопсии.

Лечение

Таблица 15.		Лечение токсоплазмоза		
Препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Пириметамин	200 мг	Однократно (ударная доза)	Внутрь	Однократно
затем пириметамин	25 мг или 50 мг	3 раза в сутки 2 раза в сутки	Внутрь	6–8 недель
+ фолиевая кислота	15 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6–8 недель
+ сульфадiazин	1 г	4 раза в сутки	Внутрь	6–8 недель

Источник: Katlama et al., 1996; Dannemann et al., 1992; Chirgwin et al., 2002 (41–43).

- В схеме, представленной в таблице, сульфадiazин можно заменить одним из следующих препаратов:
 - клиндамицин, 600 мг в/в или внутрь 4 раза в сутки в течение 6 недель,
 - азитромицин, 1200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 6 недель,
 - кларитромицин, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 6 недель,
 - атоваквон, 750 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 6 недель.
- Некоторым пациентам требуется очень длительный курс интенсивного лечения острой инфекции. Стандартных рекомендаций относительно длительности лечения нет: решение о переходе на другой курс лечения принимают по клиническим показаниям и результатам КТ, если она доступна.
- Для вторичной профилактики используют половину доз препаратов, входящих в эффективные схемы, используемые для лечения острого токсоплазмоза; лечение продолжают до тех пор, пока число лимфоцитов CD4 не будет оставаться на уровне >200/мкл в течение 3 месяцев.

5.9.2. Инфекция, вызванная ВПГ

- ВПГ-инфекция часто встречается в клинической практике.
- За первичным эпизодом герпеса следуют частые рецидивы.
- У пациентов с иммунодефицитом герпетические поражения могут быть более обширными и дольше персистируют; возможна диссеминация инфекции.
- ВПГ может также вызывать менингит и менингоэнцефалит.

Диагностика

- Диагноз ВПГ-инфекции обычно ставится на основе типичных клинических проявлений: везикулы и болезненные поверхностные эрозии, располагающиеся вокруг рта, на крыльях носа, губах и/или на половых органах.

- Часто диагноз генерализованной ВПГ-инфекции поставить трудно. Могут потребоваться специальные методы: выделение вируса в культуре клеток, иммуноблоттинг, метод прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами.
- Энцефалит, вызванный ВПГ, приводит к развитию множественных очагов поражения головного мозга, которые можно увидеть при КТ.

Лечение

ТАБЛИЦА 16.		ЛЕЧЕНИЕ ВПГ-ИНФЕКЦИИ: ЛЕГКАЯ ФОРМА		
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	400 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток
<i>или</i>				
Фамцикловир	250 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток
<i>или</i>				
Валацикловир	1 г	2 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток

Источник: Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44–47).

ТАБЛИЦА 17.		ЛЕЧЕНИЕ ВПГ-ИНФЕКЦИИ: РЕЦИДИВЫ		
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	800 мг	5 раз в сутки	Внутрь	7–10 суток
<i>или</i>				
Фамцикловир	500 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток
<i>или</i>				
Валацикловир	1 г	2 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток

Источник: Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44–47).

ТАБЛИЦА 18.		ЛЕЧЕНИЕ ВПГ-ИНФЕКЦИИ: ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА		
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	10 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	7–10 суток
<i>или</i>				
Валацикловир	1 г	2 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток

Источник: Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44–47).

ТАБЛИЦА 19.		ЛЕЧЕНИЕ ВПГ-ИНФЕКЦИИ: ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА С ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ		
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	10 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	14–21 день
<i>Препараты второго ряда</i>				
Фоскарнет (при подозрении на устойчивость к ацикловиру)	40–60 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	14 суток

Источник: Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44–47).

5.9.3. Опоясывающий лишай (48)

- Первичная инфекция, вызванная вирусом опоясывающего лишая (варицелла-зостер), часто протекает в генерализованной форме.
- У детей первичная инфекция вызывает заболевание ветряной оспой, хотя у большинства людей после инфицирования не наблюдается никаких симптомов и признаков заболевания.
- Вирус годами сохраняется в дремлющем состоянии в спинномозговых ганглиях.
- При иммунодефиците любой этиологии вирус активизируется, начинает размножаться и вызывает поражение кожи по ходу кожного нерва в пределах дерматома (опоясывающий лишай).
- Может развиваться диссеминированная форма с поражением кожи, нервной системы, легких и слизистых оболочек.
- У пациентов с иммунодефицитом опоясывающий лишай часто протекает с обширными и рецидивирующими поражениями нескольких дерматомов и сопровождается сильной болью и слабостью.

Диагностика

Диагноз обычно ставится на основании клинической картины.

Лечение

Таблица 20.		Лечение опоясывающего лишая (в пределах дерматома)		
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	800 мг	5 раз в сутки	Внутрь	7–10 суток или до подсыхания поражений
<i>или</i>				
Фамцикловир	500 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток

Таблица 21.		Лечение диссеминированного опоясывающего лишая с поражением, кожи, глаз и внутренних органов		
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	10 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	7–10 дней
<i>или</i>				
Фамцикловир	500 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7–10 дней
<i>Препараты второго ряда</i>				
Фоскарнет	60 мг/кг или 40 мг/кг	2 раза в сутки 3 раза в сутки	в/в	7–10 дней

- Частое и тяжелое осложнение опоясывающего лишая – постгерпетическая невралгия. Она вызывает сильную боль по ходу нерва в пределах дерматома и сильно изматывает больных.
- Для обезболивания назначают нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС).
- Если НСПВС не помогают, можно назначить amitriptilin, карбамазепин или фенитоин.

5.9.4. Цитомегаловирусная инфекция

У лиц с иммунодефицитом ЦМВ может вызывать поражения многих органов и систем и проявляться:

- лихорадкой и диареей при ЦМВ-колите;
- одышкой при ЦМВ-пневмонии;
- слепотой при ЦМВ-ретините;
- образованием болезненных язв в полости рта, затрудняющих прием пищи.

Диагностика

- Чаще всего поражение локализуется на сетчатке – диагноз ставит офтальмолог.
- Для диагностики поражений других органов требуется сложное диагностическое оборудование и постановка дорогостоящих тестов (исследование биоптатов, методы гибридизации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)).

Лечение

Лечение ЦМВ-ретинита, а также ЦМВ-инфекций ЖКТ и ЦНС описано в табл. 22–24

Таблица 22. ЛЕЧЕНИЕ ЦМВ-ПОРАЖЕНИЙ ЦНС, ЖКТ И РЕТИНИТА (ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО РЯДА)				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ганцикловир	5 мг/кг	2 раза в сутки	в/в	2–3 недели

Источник: Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 (49–53).

Для вторичной профилактики может потребоваться длительная поддерживающая терапия ганцикловиром – ежедневное в/в введение 5 мг/кг.

Таблица 23. ЛЕЧЕНИЕ ЦМВ-ПОРАЖЕНИЙ ЦНС, ЖКТ И РЕТИНИТА (ПРЕПАРАТ ВТОРОГО РЯДА)				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Фоскарнет	90 мг/кг	2 раза в сутки	в/в	3 недели

Источник: Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 (49–53).

Для вторичной профилактики может потребоваться длительная поддерживающая терапия фоскарнетом – ежедневное в/в введение 90 мг/кг.

Таблица 24. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЦМВ-РЕТИНИТА				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ганцикловир (внутриглазной имплантант) + Валганцикловир (для предупреждения развития инфекции во втором глазу)	900 мг	1 раз в сутки	Внутрь	До тех пор, пока число лимфоцитов CD4 не будет сохраняться на уровне >100–150/мкл в течение как минимум 3 месяцев

Источник: Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 (49–53).

Вторичную профилактику можно отменить через 6 месяцев при условии, что число лимфоцитов CD4 составляет 100–150/мкл.

5.9.5. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр

- Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, принадлежащим к семейству герпесвирусов, распространена как среди ЛЖВ, так среди тех, кто не инфицирован ВИЧ.
- У ЛЖВ содержание вирусных частиц в секретах ротоглотки и титр антител к этому вирусу выше, чем у лиц, не инфицированных ВИЧ.
- Полагают, что вирус Эпштейна–Барр вызывает ряд заболеваний:
 - волосистую лейкоплакию полости рта;
 - лимфоидный интерстициальный пневмонит;
 - НХЛ (см. раздел II.5.8.1 выше);
 - лимфому Беркитта (см. раздел II.5.8.2 выше);
 - рак носоглотки.

5.9.5.1. Волосистая лейкоплакия полости рта

- Волосистая лейкоплакия полости рта встречается у ЛЖВ и у некоторых пациентов с индуцированной иммуносупрессией после трансплантации органов.
- Это незлокачественное поражение эпителия в виде белых, выступающих над поверхностью складчатых налетов на слизистой полости рта, особенно часто на боковых поверхностях языка.
- Волосистую лейкоплакию часто принимают за кандидоз полости рта, тем более что у пациента эти заболевания нередко сочетаются.
- Специфического лечения волосистой лейкоплакии полости рта нет. Обычно рекомендуется тщательное соблюдение гигиены полости рта.

5.9.5.2. Лимфоидный интерстициальный пневмонит

- Лимфоидный интерстициальный пневмонит наблюдается в основном у детей, однако, он также встречается у взрослых ЛЖВ.
- Характерны диффузные интерстициальные инфильтраты в легких, которые можно принять за проявления ТБ или ПЦП. Однако при лимфоидном интерстициальном пневмоните у большинства пациентов отсутствуют признаки тяжелого поражения легких.
- Специфического лечения лимфоидного интерстициального пневмонита нет.

III. Общие симптомы

1. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ) у ВИЧ-инфицированных взрослых

- Самое частое проявление ВИЧ-инфекции – симметричное генерализованное увеличение лимфатических узлов.
- Увеличенные лимфоузлы, как правило, безболезненные, плотноэластической консистенции, подвижные; лучше всего пальпируются шейные, подмышечные, подчелюстные и паховые лимфоузлы.
- Лимфаденопатия может быть единственным признаком ВИЧ-инфекции.
- ПГЛ определяется как увеличение лимфоузлов (более 1 см в диаметре) двух и более групп (кроме паховых), сохраняющееся более 1 месяца.
- ПГЛ – распространенный симптом ВИЧ-инфекции. В большинстве случаев при гистологическом исследовании лимфоузла обнаруживается только «реактивная гиперплазия» или «фолликулярная гиперплазия». Для выявления причины лимфаденопатии необходима биопсия увеличенного лимфоузла.

Диагностика

При обследовании пациента важно пропальпировать следующие группы лимфоузлов:

- передние и задние шейные лимфоузлы;
- подчелюстные лимфоузлы;
- затылочные лимфоузлы;
- предушные и заушные лимфоузлы;
- подмышечные лимфоузлы;
- локтевые лимфоузлы;
- паховые лимфоузлы.

У пациентов с ПГЛ, вызванной ВИЧ-инфекцией, можно обнаружить и другие признаки ВИЧ-инфекции в том числе:

- кандидоз полости рта;
- волосистую лейкоплакию полости рта;
- зудящие высыпания на коже;
- гиперпигментацию ногтей;
- оральный или генитальный герпес;
- непреднамеренную потерю веса;
- необъяснимую лихорадку.

ПГЛ может быть проявлением не только ВИЧ-инфекции, но и ряда других заболеваний, в том числе ТБ, лейкозов, лимфом, СК, сифилиса, венерической лимфогранулемы (возбудитель *Chlamydia trachomatis*), ЦМВ-инфекции, токсоплазмоза, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, криптококкоза, гистоплазмоза, гнойничковых поражений кожи, бубонной чумы, гепатита В.

Показания к биопсии лимфоузлов

Пациента с ПГЛ необходимо направить на биопсию лимфоузлов, если у него:

- обнаруживается несимметричное увеличение лимфоузлов;
- выраженное увеличение лимфоузлов (по крайней мере, один лимфоузел более 3 см в диаметре);
- лимфоузлы остаются увеличенными в течение всего периода наблюдения;
- выявлены признаки ТБ при рентгенологическом исследовании;
- увеличение прикорневых лимфоузлов при рентгенологическом исследовании;
- СК любой локализации;

- потеря веса, лихорадка и ночная потливость в течение более 1 недели.

Диагноз ассоциированной с ВИЧ-инфекцией ПГЛ не исключает других тяжелых заболеваний (например лимфомы, если биопсия лимфоузлов не проводилась). Следовательно, при любых изменениях в состоянии пациента, длительной лихорадке или других подозрительных симптомах необходимо повторить биопсию лимфоузла или лимфаденэктомию.

2. Лихорадка

- Лихорадка может быть обусловлена инфекцией, воспалением или злокачественном новообразованием. У взрослых персистирующую лихорадку определяют как повышение температуры тела выше 38°C на протяжении более 2 недель.
- У ЛЖВ персистирующая лихорадка может быть единственным признаком ВИЧ-инфекции, поэтому при обследовании пациента с персистирующей лихорадкой, причина которой неясна, необходимо помнить о возможности ВИЧ-инфекции.
- У ЛЖВ персистирующая лихорадка может сопровождаться признаками заболеваний, являющихся ее причиной, в том числе пневмонии, ТБ, инфекций ЖКТ, лимфом. У взрослых с персистирующей лихорадкой можно предположить ВИЧ-инфекцию при наличии следующих признаков:
 - небезопасное сексуальное поведение в анамнезе;
 - известно, что партнер или ребенок пациента инфицирован ВИЧ;
 - другие признаки ВИЧ-инфекции, такие как:
 - ПГЛ;
 - кандидоз полости рта или генитальный кандидоз;
 - волосистая лейкоплакия полости рта;
 - зудящие высыпания на коже;
 - оральная или генитальная герпес;
 - непреднамеренная потеря веса;
 - гиперпигментация ногтей;
 - гипопигментация губ;
 - истончение и выпрямление волос.

3. Потеря веса у ВИЧ-инфицированных взрослых

- Потеря веса у взрослых часто связана с ВИЧ-инфекцией.
- Выраженной потерей веса считается непреднамеренная потеря веса более чем на 10% от исходного веса тела пациента.
- Выраженная непреднамеренная потеря веса у ЛЖВ носит название «ВИЧ-кахексии».
- Причины кахексии до конца неясны; возможно влияние следующих факторов:
 - хронические и рецидивирующие инфекции;
 - хроническая диарея;
 - нарушение всасывания;
 - индуцированная ВИЧ миопатия;
 - индуцированная ВИЧ потеря аппетита.

Клиническая картина

- Пациент может жаловаться на непреднамеренную потерю веса или плохой аппетит, иногда в сочетании с лихорадкой и диареей.
- У пациентов с ВИЧ-кахексией отмечают плохое общее самочувствие и слабость; возможны также лихорадка и обезвоживание.
- У таких пациентов часто наблюдается кандидоз полости рта.
- У пациента могут быть другие признаки СПИДа, в том числе такие неврологические нарушения, как энцефалопатия, СПИД-дементный синдром.

4. Хроническая диарея у ВИЧ-инфицированных взрослых

- Взрослые пациенты, страдающие хронической диареей, могут жаловаться на жидкий стул 3 и более раз в сутки в течение 28 дней. На фоне хронической диареи у пациента могут наблюдаться эпизоды острой диареи.
- Обычно в кале нет примеси крови, за исключением случаев сопутствующей дизентерии.
- Кроме того, пациенты обычно жалуются на плохой аппетит и потерю веса.
- При осмотре можно выявить признаки обезвоживания, анемии и истощения.
- У взрослых с хронической диареей часто отмечаются:
 - изменения кожи и волос, обычно вызванные нарушением питания;
 - гипопигментация губ;
 - выраженная гиперпигментация ногтей;
 - кандидоз полости рта, волосистая лейкоплакия полости рта, увеличение лимфоузлов.

Лечение хронической диареи и оценка обезвоживания у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов подробно описаны в Протоколе 3 «Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ».

5. Поражения полости рта

Помимо кандидоза (см. раздел II.5.3 выше) у ВИЧ-инфицированных пациентов можно обнаружить множество других заболеваний полости рта. Некоторые из них описаны в табл. 25.

Таблица 25. ОПИСАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА У ЛЖВ		
Заболевание	Клиническая картина	Лечение
Гингивит	Гиперемия, отек и кровоточивость десен	Метронидазол, 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток или эритромицин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 суток
Пиорея	Скопление гноя в зубодесневых карманах	Полоскание теплой подсоленной водой после каждого приема пищи; чистка зубов 2 раза в день
Периодонтит	Быстрое болезненное разрушение костной и мягких тканей, окружающих зубы; кровоточивость десен; выпадение зубов; возможно изъязвление	Санация полости рта, удаление распавшихся тканей; полоскание полости рта раствором хлоргексидина. Амоксициллин, 500 мг внутрь 3 раза в сутки или метронидазол, 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 суток
Афтозные язвы	Болезненные язвы с отвислыми краями на слизистой рта, обычно покрыты гнойным экссудатом и кровоточат при прикосновении	Тщательная гигиена полости рта; стероиды для местного применения.
Стоматит	Воспаление слизистой рта; часто вызвано несоблюдением гигиены и внедрением анаэробных бактерий	Полоскание теплой подсоленной водой после каждого приема пищи; чистка зубов 2 раза в день
Хейлит	Воспаление, гиперемия, иногда бледность губ; часто встречается у больных с тяжелым иммунодефицитом	Специфического лечения нет; витамины А, В и С; рекомендации по уходу за полостью рта
Вторичный сифилис	Мокнущие папулы и язвы, напоминающие «след улитки» на слизистой щек; широкие кондиломы в углах рта и вокруг ноздрей (при вторичном сифилисе все серологические пробы на сифилис положительны)	<i>Вторичный сифилис:</i> Бензатинбензилпенициллин, 2,4 млн ед в/м 1 раз в неделю в течение 3 недель или доксицилин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 28 суток или эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 28 суток

6. Заболевания кожи и ногтей

6.1. Дерматомикозы

- Грибковые поражения кожи (дерматомикозы) встречаются как у ЛЖВ, так и у людей с нормальным иммунитетом.
- Высыпания обычно сопровождаются зудом, кожа в местах поражения сухая с заметным шелушением.
- Высыпания могут локализоваться на любом участке тела.

Диагностика

Возбудителя можно обнаружить при микроскопии соскобов кожи.

Лечение

Обычно хорошие результаты дает применение противогрибковых мазей и кремов. Ниже перечислены препараты, которые можно использовать для лечения дерматомикозов (см. табл. 26).

Таблица 26.		ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОМИКОЗОВ			
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения	
<i>Препараты первого ряда</i>					
Миконазол		3 раза в сутки	Местно	21 день	
<i>или</i>					
Клотримазол		3 раза в сутки	Местно	21 день	
<i>Препараты второго ряда</i>					
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	1–3 месяца	
<i>или</i>					
Итраконазол	100 мг	1 раз в сутки	Внутрь	1–3 месяца	

6.2. Онихомикозы

Грибковые поражения ногтей (онихомикоз) приводят к изменению цвета, деформации и разрушению ногтей.

Диагностика

- Диагноз обычно ставят на основании клинических признаков.
- Микроскопия материала, взятого с внутренней поверхности ногтевой пластинки и обработанного гидроксидом калия, позволяет выявить возбудителя.

Лечение

Таблица 27. Лечение онихомикозов				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Тербинафин	250 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6 недель (поражение ногтей на руках), 12 недель (поражение ногтей на ногах)
<i>или</i>				
Итраконазол	200 мг	2 раза в сутки	Внутрь	Поражение ногтей на руках: в течение 1 недели каждый месяц на протяжении 2 месяцев Поражение ногтей на ногах: в течение 1 недели каждый месяц на протяжении 3–4 месяцев

6.3. Себорейный дерматит

- Себорейный дерматит часто встречается у ЛЖВ. Предполагается, что его вызывает гриб *Pityrosporum ovale* (другое название *Malassezia furfur*).
- Характерны эритематозные, покрытые чешуйками высыпания. У ВИЧ-инфицированных наблюдается более обширное поражение, элементы дольше сохраняются и чаще рецидивируют.

Диагностика

- Диагноз ставится на основании клинической картины. Высыпания обычно локализуются:
 - на лице;
 - вокруг ноздрей;
 - в носогубных складках;
 - в области бровей;
 - на голове;
 - на груди;
 - в подмышечных впадинах;
 - на верхней части туловища;
 - в области половых органов.

Подтверждением диагноза служит обнаружение элементов грибов в соскобах с кожи.

Лечение

- Рекомендуются частое мытье для удаления чешуек.
- Хороший эффект дает мытье шампунем с сульфидом селена.
- Наиболее эффективны, видимо, местные аппликации 1% мази или крема гидрокортизона. Также подтверждена эффективность кетоконазола в виде 2% крема.

6.4. Чесотка

Чесотку вызывают клещи *Sarcoptes scabiei*. Самка клеща внедряется в кожу и проделывает в ней ходы, которые выглядят как приподнятые над поверхностью кожи рубчики длиной до нескольких сантиметров.

- При первом заражении симптомы чесотки могут не проявляться в течение 2–6 недель.
- При последующих заражениях, когда организм уже сенсибилизирован к выделениям клещей, заболевание проявляется в течение 1–4 дней.

- Ходы, которые клещи прокладывают под кожей, вызывают высыпания; их обычная локализация:
 - кисти, особенно в межпальцевых промежутках;
 - сгибательные поверхности локтевых и коленных суставов, внутренняя сторона запястий;
 - локтевая сторона предплечий;
 - половой член;
 - молочные железы;
 - лопатки.
- У некоторых пациентов чесоточных ходов и клещей очень мало, и их трудно обнаружить.
- Характерен сильный зуд, особенно по ночам. Зуд распространяется по всему телу, даже в тех местах, где не обитают клещи.
- У людей с ослабленным иммунитетом чаще встречается более тяжелая форма заболевания – норвежская чесотка. Она характеризуется высыпаниями в виде везикул, образованием на коже толстых корок и обилием клещей, хотя зуд при этом выражен незначительно.
- Осложнения обычно связаны с вторичной инфекцией на поврежденной расчесами коже.

Диагностика

- Диагноз обычно ставится при обнаружении на коже высыпаний и чесоточных ходов.
- При микроскопии соскобов с кожи можно выявить самих клещей и их яйца.

Лечение

- Препаратом выбора является линдан (гамма-бензен гексахлорид), 1% (лосьон, крем, шампунь, мазь, порошок). Препарат наносят на кожу от шеи до пальцев стоп, оставляют на 24 часа у взрослых и на 8 часов у детей, затем смывают. Для излечения достаточно однократной обработки.
- Эффективен также перметрин, 1% (крем, мазь, лосьон). Препарат наносят на пораженную кожу. Смывают через 8 часов.
- Линдан и перметрин противопоказаны беременным и кормящим женщинам, а также детям до 2,5 лет.
- Для лечения норвежской чесотки у пациентов с иммунодефицитом эффективен ивермектин, 200 мкг/кг внутрь однократно.
- Лечение также показано всем членам семьи и половым партнерам.
- Одежду, постельное белье, полотенца стирают в горячей воде, сушат и проглаживают.

6.5. Стафилококковый фолликулит

- Фолликулит – это кожная инфекция с локализацией в волосяных фолликулах.
- У ЛЖВ часто развивается пустулезный перифолликулит.
- Возбудителем обычно является *Staphylococcus aureus*, иногда другие микроорганизмы.

Диагностика

- Диагноз ставится на основании клинических признаков.
- Поражения обычно представляют собой множественные мелкие (менее 5 мм в диаметре), гиперемизированные фолликулы, которые могут нагнаиваться в центре.
- Часто образуются скопления из пораженных фолликулов, сопровождающиеся зудом.

Лечение

Назначают антибиотики – цефалексин или клоксациллин в дозе 500 мг внутрь 4 раза в сутки курсом 7–21 день.

6.6. Контагиозный моллюск

- Контагиозный моллюск – поверхностная кожная инфекция, возбудителем которой является вирус контагиозного моллюска.
- Инфекция передается при тесном контакте с телом больного, ношении общей одежды, использовании общего постельного белья и полотенец. Возможна передача половым путем.
- Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев.
- Расчесывание или повреждение высыпаний во время бритья может способствовать распространению инфекции.
- Контагиозный моллюск встречается значительно чаще у ЛЖВ.
- По сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции у ЛЖВ:
 - наблюдается большее количество элементов;
 - элементы дольше персистируют;
 - поражения более крупного размера;
 - труднее поддаются лечению.

Диагностика

- Диагноз ставится при обнаружении характерных высыпаний.
- Внедряясь в кожу, вирус вызывает образование плотных папул телесного цвета диаметром 2–5 мм, содержащих белый саленный секрет.
- Папулы могут локализоваться в любой части тела, часто остаются без изменений на протяжении нескольких месяцев, затем бесследно исчезают, а спустя некоторое время могут появиться вновь.
- Методы диагностики для выявления вируса контагиозного моллюска не разработаны.

Лечение

Цель лечения – удаление мягкого содержимого папул, после чего они исчезают. Каждый элемент необходимо обрабатывать отдельно. Разработано несколько деструктивных методов лечения, в том числе:

- выскабливание;
- прижигание концентрированным раствором фенола;
- криотерапия;
- электрокоагуляция.

Библиография

1. El-Sadr WM et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29(4):775–783.
2. Bozzette SA et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 1995, 332(11):693–699.
3. Bucher HC et al. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1997, 15(2):104–114.
4. El-Sadr WM et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339(26):1889–1895.
5. Chan C et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180(2):369–376.
6. Bucher HC et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*, 1999, 13(4):501–507.
7. Podzamczar D et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *AIDS*, 2000, 14(3):331–332.
8. Gallant JE, Moore D, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 122(9):730–731.
9. Havlir DV et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 335(6):392–398.
10. Nightingale SD et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165(6):1082–1085.
11. Saag MS et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28(2):291–296.
12. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2000, 6:226–233.
13. Cordero E et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2002, 21(5):362–367.
14. Cruciani M et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *European Respiratory Journal*, 2002, 20(4):982–989.
15. Shafran SD et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 335(6):377–383.
16. Benson CA et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(9):1234–1243.
17. Toma E et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). CTN-PCP Study Group. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 27(3):524–530.
18. Vohringer HF et al. Pharmacologic studies with pentamidine aerosol in HIV patients (*in German*). *Medizinische Klinik*, 1990, 85 Suppl. 2:248–250, 291.
19. Jacobson MA et al. Ciprofloxacin for *Salmonella* bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Annals of Internal Medicine*, 1989, 110(12):1027–1029.

20. Chen XM et al. Cryptosporidiosis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(22):1723–1731.
21. Smith NH et al. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 178(3):900–903.
22. Carr A et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *The Lancet*, 1998, 351:256–261.
23. Miao YM, Gazzard BG. Management of protozoal diarrhoea in HIV disease. *HIV Medicine*, 2000, 1(4):194–199.
24. Sangeorzan JA et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *American Journal of Medicine*, 1994, 97(4):339–346.
25. Saag MS et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1999, 15(16):1413–1417.
26. VFEND side effects, and drug interactions: voriconazole (*web page*). Rancho Sante Fe, CA, RxList, 2006 (http://www.rxlist.com/cgi/generic/vfend_ad.htm accessed, 12 June 2006).
27. Saag MS et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(4):710–718.
28. Johnson PC et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137(2):105–109.
29. Rosenthal E et al. DNX Study Group Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 2002, 25(1):57–59.
30. Osoba D et al. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Investigation*, 2001, 19(6):573–580.
31. Cheung TW et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clinical Cancer Research*, 1999, 5(11):3432–3437.
32. Shanta V et al. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *Journal of the Indian Medical Association*, 2000, 98(2):49–52.
33. Wright TC Jr et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstetrics and Gynecology*, 1994, 84(4):591–597.
34. Sun XW et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetrics and Gynecology*, 1995, 85(5 Pt 1):680–686.
35. Hoffmann C, et al. The short and intensive B-ALL protocol is a highly effective regimen in patients with AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* Feb. 8-11 2004 San Francisco, CA (Abstract 787).
36. Hoffmann C et al. Successful autologous stem cell transplantation in a severely immunocompromised patient with relapsed AIDS-related B-cell lymphoma. *European Journal of Medical Research*, 2006, 11(2):73–76.
37. Hoffmann C et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*, 2003, 17(10):1521–1529.
38. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Annals of Internal Medicine*, 1993, 119(11):1093–1104.
39. Hoffmann C et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS*, 2001, 15(16):2119–2127.
40. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12(8):952–954.
41. Katlama C et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 22(2):268–275.
42. Dannemann B et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116(1):33–43.

43. Chirgwin K et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(9):1243–1250.
44. Conant MA et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *International Journal of STD and AIDS*, 2002, 13(1):12–21.
45. Ioannidis JP et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178(2):349–359.
46. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus (HSV) infections in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care*, 1995, 9(5):252–255.
47. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1992, 5 Suppl. 1:S29–S32.
48. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(5):340–346.
49. Whitley RJ et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158(9):957–969.
50. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis: studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *American Journal of Ophthalmology*, 1997, 124(2):141–157.
51. Martin DF et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(15):1119–1126.
52. Jacobson MA et al. Phase I study of combination therapy with intravenous cidofovir and oral ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28(3):528–533.
53. Martin DF et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 340(14):1063–1070.



ЕВРОПА

3

3 Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Основная концепция, принципы и организация.....	97
1. Основная концепция.....	97
2. Принципы.....	97
3. Организация служб.....	98
II. Общие вопросы паллиативной помощи на дому для людей, живущих с ВИЧ.....	99
1. Меры предосторожности при уходе на дому.....	99
2. Обучение уходу за больным.....	100
3. Психосоциальная помощь семье пациента.....	100
III. Первичное обследование.....	101
IV. Лечение.....	102
1. Лечение боли.....	102
2. Лечение других симптомов.....	109
3. Тактика при потере веса.....	115
4. Тактика при лихорадке.....	115
5. Тактика при тошноте и рвоте.....	115
6. Тактика при язвах во рту и боли при глотании.....	116
7. Тактика при сухости во рту.....	117
8. Тактика при икоте.....	117
9. Тактика при диарее.....	118
10. Оценка обезвоживания у взрослых.....	118
11. Тактика при запоре длительностью более 2 суток.....	119
12. Тактика при недержании мочи и кала.....	119
13. Тактика при зуде.....	120
14. Тактика при пролежнях.....	121
15. Тактика при психических расстройствах.....	122
16. Тактика при нарушениях сна.....	123
17. Тактика при аффективных расстройствах.....	123
17.1 Депрессия.....	123
17.2 Мания и биполярное аффективное расстройство.....	126
18. Тактика при деменции.....	127
19. Тактика при кашле или затрудненном дыхании.....	128
20. Профилактика скованности и контрактур.....	130
21. Тактика при выделениях из влагалища, вызванных раком шейки матки.....	130
22. Лекарственные взаимодействия.....	130
V. Уход за умирающими: специальные рекомендации.....	131
1. Приготовления к смерти.....	131
2. Участие.....	131
3. Уход.....	131
4. Реакция на утрату.....	132
VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях.....	135

Приложение 1. Эквивалентные дозы различных наркотических (опиоидных) анальгетиков.....	136
Библиография.....	137

I. Основная концепция, принципы и организация служб

1. Основная концепция

Паллиативная помощь направлена на улучшение качества жизни пациентов и их близких, столкнувшихся с тяготами опасного для жизни заболевания. В то время как целью специфического лечения является преодоление болезни, основная задача паллиативной помощи – предупреждение и облегчение страданий, причиняемых прогрессирующим неизлечимым заболеванием. Раннее выявление, тщательная оценка и эффективное лечение боли и других симптомов, а также психологических, социальных и духовных проблем являются неотъемлемой частью качественной паллиативной помощи (1–5). В идеале при хроническом смертельном заболевании оказание паллиативной помощи и предоставление специфического лечения не должны представлять собой два отдельных подхода, а составлять единое целое. Баланс между паллиативным и специфическим лечением в каждой конкретной ситуации будет зависеть от причин симптомов и жалоб, возможностей их устранения радикальными и/или паллиативными методами, а также от имеющихся в данной стране ресурсов (6).

- Паллиативная помощь – один из основных компонентов всесторонней помощи при ВИЧ/СПИДе.
- Паллиативная помощь должна быть доступна без искусственных ограничений по политическим или социальным мотивам. Паллиативная помощь должна предоставляться всем без исключения пациентам, которые в ней нуждаются и хотят ее получить.
- Паллиативная помощь должна предоставляться в соответствии с потребностями пациента и стандартами помощи, разработанными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).
- В лечении заболеваний или состояний, в частности предоставлении антиретровирусной терапии (АРТ), лечении туберкулеза (ТБ) или проведении заместительной терапии у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), не может быть отказано из-за стадии заболевания или состояния.
- Паллиативная помощь должна предоставляться на всех стадиях ВИЧ-инфекции, а не только умирающим пациентам.

2. Принципы

Основные принципы паллиативной помощи:

- облегчать боль и другие страдания для улучшения качества жизни пациента;
- предоставлять психологическую и духовную помощь;
- помогать пациенту вести максимально возможную активную жизнь;
- помогать близким пациента справляться с болезнью и утратой;
- обеспечивать наилучшее сочетание медикаментозного лечения и других мер, руководствуясь клиническим опытом и обменом информацией между пациентом, членами семьи и медработниками;
- ценить жизнь и воспринимать умирание как естественный процесс;
- не стремиться отдалить или ускорить наступление смерти.

3. Организация служб

- Потребности пациентов и членов их семей могут быть удовлетворены, если помощь, включая при необходимости психологическое консультирование при утрате, предоставляет многопрофильная команда.
- Службы паллиативной помощи могут действовать как консультативные службы при стационарах и поликлиниках.
- Службы паллиативной помощи могут действовать также при общественных организациях, при амбулаторных учреждениях и службах помощи на дому, координируя, если необходимо, свою работу со службами при стационарах.
- По возможности в службах по лечению синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) должны работать специалисты по паллиативной помощи. Если нет такой возможности, клиника по лечению СПИДа должна направлять больных в другие учреждения, в которых имеются специалисты и службы паллиативной помощи.
- Медицинские работники, занимающиеся лечением СПИДа, должны быть знакомы с основными принципами оказания паллиативной помощи для того, чтобы самостоятельно справляться с распространенными проблемами и без необходимости не направлять пациента к специалистам по паллиативной помощи.
- В предоставлении паллиативной помощи должны участвовать неправительственные организации.

II. Общие вопросы предоставления паллиативной помощи на дому людям, живущим с ВИЧ

Уход на дому и в социальных учреждениях – обязательная часть паллиативной помощи. Лица, ухаживающие за пациентами, должны получать исчерпывающие объяснения в ответ на их вопросы и опасения относительно их безопасности и предупреждения инфицирования со ссылкой на простые и проверенные временем меры, снижающие риск контаминации вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и другими патогенными микроорганизмами, передающимися с кровью. Стандартные меры предосторожности для предупреждения передачи ВИЧ установлены в 1980-х гг. (7–8). Эти меры в отношении людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), одинаковы для ухода в больницах, амбулаториях и на дому. Они основаны на стандартных принципах контроля инфекций, которые должны соблюдаться всегда и везде. Соблюдение этих принципов минимизирует риск контаминации при контакте с кровью и другими биологическими жидкостями, поскольку все эти жидкости считаются потенциально инфекционными и должны обрабатываться и уничтожаться с помощью постоянного использования простых методик.

1. Меры предосторожности при уходе на дому

Если паллиативная помощь предоставляется на дому, медицинский работник (врач или медсестра) должен предоставить членам семьи (или другим лицам, ухаживающим за больным) консультирование по следующим вопросам.

- Уход за больным СПИДом безопасен для членов семьи и других лиц, ухаживающих за больным; риск заражения ВИЧ очень низкий, если соблюдаются следующие правила:
 - при контакте с кровью и биологическими жидкостями больного нужно надевать латексные перчатки;
 - раны и повреждения кожи нужно закрывать повязками (и у больного, и у тех, кто ухаживает за ним); если повязка пропиталась кровью или биологическими жидкостями, своевременно менять ее и уничтожать соответствующим образом;
 - загрязнения кровью, калом и мочой удалять с помощью обычного бытового отбеливателя, используя перчатки;
 - постельное белье и одежду, загрязненные кровью, калом или другими биологическими жидкостями, держать отдельно; брать такое белье следует в перчатках или используя кусок пластика;
 - не пользоваться общими с больным зубными щетками, бритвами, иглами и другими острыми предметами;
 - мыть руки с мылом после замены испачканной одежды и постельного белья больного, а также после любого контакта с биологическими жидкостями;
- Обычные бытовые контакты безопасны (перчатки не требуются).
- Для мытья столовых приборов и посуды, стирки незагрязненного биологическими жидкостями постельного белья и одежды и уборки санузлов можно использовать обычные моющие средства.

2. Обучение уходу за больным

Посещающие пациента на дому врач или медсестра должны предоставить людям, ухаживающим за ним, четкие инструкции, что следует делать при тех или иных ситуациях, в частности:

- объяснить, что делать при появлении симптома;
- рассказать, как проводить самые необходимые неотложные процедуры и обучить, как это делать (для лучшего усвоения за один раз проработать небольшое число навыков);
- продемонстрировать выполнение процедуры (например, показать, как делать инъекцию);
- проверить знания и навыки – задать вопросы, попросить продемонстрировать выполнение процедуры;
- если у того, кто осуществляет уход, остаются вопросы или сомнения относительно приобретенных знаний и навыков, предложить еще раз обсудить проблему и повторить процедуру;
- объяснить, к кому и когда следует обращаться за помощью и как действовать в тех или иных ситуациях, особенно при появлении побочных эффектов или лекарственных взаимодействий.

3. Психосоциальная помощь семье пациента

Давая рекомендации близким ЛЖВ по предоставлению паллиативной помощи на дому, медицинский работник должен учитывать эмоциональное состояние членов семьи, домашнюю обстановку, социальные и экономические условия. Нередко близкие пациента испытывают:

- разочарование, печаль, горе;
- страх тоже оказаться инфицированным, если их ВИЧ-статус неизвестен;
- гнев и осуждение, направленные на пациента с ВИЧ/СПИДом, из-за его болезни;
- стигму и дискриминацию, которые возможны по отношению к пациенту, членам семьи, друзьям и другим лицам, осуществляющим уход;
- страх перед экономическими проблемами, связанными со смертельной болезнью, страх потери кормильца, а также перед перспективой сиротства для детей.

Необходимо предпринять следующие действия:

- оценить физические и эмоциональные возможности семьи по уходу за больным и выполнению других домашних обязанностей (в том числе учесть возраст членов семьи, которые будут ухаживать за больным);
- провести консультирование и обучение членов семьи, которые будут ухаживать за больным;
- оказать психологическую поддержку, направить к психологу, работающему с больными СПИДом и их близкими, а также в группы взаимопомощи;
- помочь в планировании и обеспечении помощи сиротам;
- направить в социальные службы для финансовой, юридической и другой помощи.

III. Первичное обследование

Первичное обследование ЛЖВ, нуждающихся в паллиативной помощи, проводится по тем же принципам, что и первичное обследование пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Оно включает полный сбор анамнеза, физикальное исследование, определение стадии болезни (1-4 по классификации ВОЗ), а также оценку всех имеющихся проблем или других обстоятельств, требующих вмешательства или наблюдения (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»). Кроме того, для оценки объема необходимой паллиативной помощи требуется выявить все имеющиеся симптомы, оценить тип и тяжесть боли, эмоциональные, психологические, духовные, семейные и социальные проблемы.

Вставка 1.	Первичное обследование ЛЖВ, нуждающихся в паллиативной помощи
	<p>Анамнез</p> <ul style="list-style-type: none"> • Имеющиеся заболевания и проводимое лечение • Перенесенные заболевания, включая все сопутствующие болезни, осложнения ВИЧ-инфекции в прошлом, госпитализации, операции; дата постановки диагноза ВИЧ-инфекции • Анамнез, касающийся лекарственных средств • Данные анамнеза об употреблении наркотиков, наркотической зависимости и наркологическом лечении (см. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь») • Семейный анамнез • Социальный анамнез • Социальные условия • Финансовые вопросы • Имеющиеся симптомы (боль, похудание, потеря аппетита, слабость, лихорадка, ночная потливость, бессонница, подавленное настроение, тревога, одышка, кашель, тошнота, рвота, диарея) • Хронология симптомов • Факторы, которые усиливают или облегчают симптомы • Принимаемые лекарственные препараты и другие способы симптоматического лечения • Причины, тип и интенсивность боли¹ • Причина, тип и особенности других симптомов • Влияние: <ul style="list-style-type: none"> ◦ симптомов на функциональные возможности ◦ одних симптомов на другие ◦ специфической терапии на каждый их симптомов ◦ симптомов на качество жизни пациента • Психические заболевания в анамнезе и их лечение (например, депрессия, тревожные расстройства, делирий, психоз), а также текущие психические нарушения.
	<p>Физикальное исследование</p> <ul style="list-style-type: none"> • Полный клинический осмотр • Исследование по системам органов: <ul style="list-style-type: none"> ◦ общее состояние (слабость, потеря аппетита, лихорадка, похудание) ◦ неврологическое исследование ◦ оценка психического статуса ◦ осмотр кожных покровов
	<p><i>Другие исследования (при необходимости)</i></p>

В результате первичного обследования должны быть получены данные о стадии ВИЧ-инфекции, сопутствующих заболеваниях и других медицинских, психических, социальных и бытовых проблемах, определены тип и интенсивность боли и других симптомов. Это позволит составить первичный план помощи, учитывающий потребности пациента и его семьи, в соответствии с основной концепцией паллиативной помощи, рассмотренной выше в разделе I.

¹ Интенсивность боли оценивают по 10-балльной шкале (0 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль).

IV. Лечение

Уже в начале эпидемии ВИЧ-инфекции было обнаружено, что пациенты с ВИЧ/СПИДом часто страдают от боли и других симптомов (9–24). Причиной боли и большинства других распространенных симптомов могут быть не только сама ВИЧ-инфекция, но и оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли, побочные эффекты лекарственных средств и другие сопутствующие состояния. В соответствии с этим наиболее эффективным подходом к устранению симптомов может быть лечение заболеваний или состояний, лежащих в их основе, лечение ВИЧ-инфекции, замена препаратов менее токсичными и/или симптоматическая терапия.

1. Лечение боли

Выделяют две основные категории боли – ноцицептивную и нейропатическую.

Ноцицептивная боль возникает в результате раздражения интактных болевых рецепторов и бывает двух видов:

- соматическая боль (возникает в коже, мягких тканях, мышцах и костях);
- висцеральная боль (возникает во внутренних органах и полостях) (25).

Ноцицептивная боль обычно снимается ненаркотическими и наркотическими (опиоидными) анальгетиками.

У 40% и более ЛЖВ на поздней стадии заболевания возникает нейропатическая боль (21). В большинстве случаев она бывает обусловлена дистальной симметричной полинейропатией – аксональной нейропатией, обусловленной, по-видимому, самой ВИЧ-инфекцией. Для нее характерны онемение, покалывание, жжение, аллодиния, особенно в области голеней и стоп (26–31). При нейропатической боли обычно помогают ненаркотические и наркотические анальгетики в комбинации с вспомогательными средствами (адьюванты) – антидепрессантами или противосудорожными препаратами (1, 2, 24, 29, 31, 32).

Кроме того, причиной нейропатии со сходной симптоматикой и поражением голеней и стоп бывает нейротоксическое действие ряда антиретровирусных (АРВ) препаратов, в частности диданозина и ставудина. В этих случаях замена АРВ-препарата/препаратов обычно (но не всегда) приводит к улучшению состояния.

Лечение нужно начинать с подробной и систематической оценки боли, включая выяснение ее возможных причин и других характеристик. К последним относятся интенсивность и тип боли, последствия боли и средства, облегчающие боль.

- **Интенсивность боли.** Обычно оценивается по 10-балльной шкале, в которой 0 баллов соответствует отсутствию боли, а 10 – невыносимой боли (см. рис. 1). Использование у пациента одной и той же шкалы удобно для оценки изменений интенсивности боли с течением времени (33).
- **Тип боли.** Ноцицептивная боль обычно описывается как ноющая, режущая, глубокая, тупая, пульсирующая, а нейропатическая – как жжение, покалывание, онемение или другие неприятные ощущения. От типа боли зависит выбор анальгетиков, особенно при подозрении на нейропатическую боль.
- **Последствия боли.** Необходимо оценить влияние боли на функциональный статус, повседневную активность, эмоциональное состояние пациента.
- **Облегчение боли.** Необходимо выяснить, какие условия или вмешательства облегчают и устраняют боль.

Рис. 1. Шкалы для оценки интенсивности боли



1-я шкала: Простая описательная шкала интенсивности боли

2-я шкала: 10-балльная шкала интенсивности боли

Сильная хроническая боль чаще всего возникает при злокачественных опухолях, хроническом панкреатите, заболеваниях суставов, тяжелой нейропатии.

Хорошие результаты дает тактика постепенного применения обезболивающих средств при легкой, умеренной и сильной боли с использованием при необходимости дополнительных средств (см. рис. 2) (1). Начальные дозы анальгетиков и другие рекомендации по поэтапному лечению боли приведены в табл. 1.

Рис. 2. ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ У ЛЖВ: «ЛЕСТНИЦА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ» ВОЗ



±: с или без.

Легкая боль: 1–3 балла; умеренная боль: 4–6 баллов; сильная боль: 7–10 баллов (по 10-балльной шкале интенсивности боли). Ненаркотические анальгетики: ибупрофен, индометацин, аспирин, парацетамол.

Адъюванты: амитриптилин, имипрамин, габапентин, карбамазепин, вальпроевая кислота.

Слабые наркотические (опиоидные) анальгетики: кодеин, гидрокодон.

Сильные наркотические (опиоидные) анальгетики: морфин, оксикодон, метадон, гидроморфон, фентанил.

Примечание: адъювантные препараты бывают особенно эффективными при нейропатической боли. Не всегда все препараты для облегчения боли доступны.

Источник: адаптировано по материалам WHO, 1990 (1).

Некоторые важные моменты, касающиеся обезбоживания

- По возможности следует назначать анальгетики внутрь или ректально (при условии, что у пациента нет в анамнезе проктита, абсцессов прямой кишки и др. противопоказаний); в некоторых случаях при сильной боли анальгетики приходится вводить в/м, однако инъекции болезненные и могут привести к инфекционным осложнениям. Если необходимо и доступно, можно вводить сильные анальгетики внутривенно или подкожно, особенно в условиях стационара; хотя при наличии ресурсов можно делать такие инъекции и на дому.
- Схему обезбоживания подбирают с учетом режима сна, чтобы не приходилось будить пациента для введения очередной дозы анальгетика.
- Очередную дозу анальгетика нужно давать до того, как прекратится действие предыдущей.
- Следует начинать с низких доз анальгетика и постепенно повышать их до устранения боли.
- При обострении боли² дополнительно назначают анальгетик в дозе, составляющей 50–100% от очередной четырехчасовой дозы.
- Аспирин может снимать легкую и умеренную боль, однако из-за нарушений свертывания крови у ЛЖВ его нужно применять с осторожностью, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. Парацетамол также может вызывать проблемы у пациентов с активными заболеваниями печени, поэтому его следует применять с осторожностью; суточная доза, как правило, не должна превышать 2 г.

² Под обострением боли понимают появление боли в интервале между очередными приемами анальгетика. Такая боль бывает сильной, внезапной и может длиться до часа. Боль может быть разлитой тупой, локализованной режущей или жгучей. У разных пациентов обострения боли проявляются по-разному и нередко непредсказуемы.

Таблица 1. Лечение боли		
Тип боли или вид лечения	Обычные начальные дозы (взрослые)	Рекомендации
А. Медикаментозное лечение^а		
ЭТАП 1: легкая боль		
Ненаркотические анальгетики	Парацетамол 500–1000 мг каждые 4–6 часов (выпускается также в ректальных свечах)	Доза не должна превышать 4 г/сут. При заболеваниях печени требуется тщательное наблюдение; токсичность зависит от дозы
	Ибупрофен 400 мг каждые 6 часов	Максимальная доза 2,4 г/сут. Противопоказан пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями и нарушениями свертываемости крови. Пациентам с заболеваниями печени назначать с осторожностью.
	Аспирин (ацетилсалициловая кислота) 325–500 мг каждые 4 часа или 1000 мг каждые 6 часов	Не назначать детям младше 12 лет. Противопоказан пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями и нарушениями свертываемости крови. Пациентам с заболеваниями печени назначать с осторожностью
ЭТАП 2: умеренная боль^б		
Ненаркотические анальгетики	Парацетамол 500–1000 мг каждые 4–6 часов (выпускается также в ректальных свечах)	Доза не должна превышать 4 г/сут. При заболеваниях печени требуется тщательное наблюдение; токсичность зависит от дозы
	Ибупрофен 400 мг каждые 6 часов	Максимальная доза 2,4 г/сут. Противопоказан пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями и нарушениями свертываемости крови. Больным с заболеваниями печени назначать с осторожностью
	Аспирин (ацетилсалициловая кислота) 325–500 мг каждые 4 часа или 1000 мг каждые 6 часов	Не назначать детям младше 12 лет. Противопоказан пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями и нарушениями свертываемости крови. Больным с заболеваниями печени назначать с осторожностью
Наркотические анальгетики^в	Кодеин 25–50 мг каждые 4 часа. Если кодеин недоступен, можно назначить аспирин или парацетамол. Выпускаются комбинированные препараты с фиксированной дозой, содержащие 25–60 мг кодеина и 325–500 мг парацетамола или аспирина.	Суточная доза кодеина не должна превышать 180–240 мг из-за возникновения запора; если этой дозы недостаточно, перейти на морфин. Для предупреждения запора следует назначить слабительные, размягчающие каловые массы и усиливающие кишечную перистальтику; при необходимости можно назначить другие слабительные. У ПИН до назначения кодеина используют нестероидное противовоспалительное средство ибупрофен; следует помнить, что пациент может злоупотреблять кодеином и другими препаратами на основе морфина. См. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»
	Трамадол 50–100 мг каждые 4–6 часов	—

Тип боли или вид лечения	Обычные начальные дозы (взрослые)	Рекомендации
ЭТАП 3: сильная боль		
Ненаркотические анальгетики + Наркотические анальгетики^в	Парацетамол 500–1000 мг каждые 4–6 часов (выпускается также в ректальных свечах)	Доза не должна превышать 4 г/сут. При заболеваниях печени требуется тщательное наблюдение; токсичность зависит от дозы
	Аспирин (ацетилсалициловая кислота) 325–500 мг каждые 4 часа или 1000 мг каждые 6 часов	Не назначать детям младше 12 лет. Противопоказан пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями и нарушениями свертываемости крови. Пациентам с заболеваниями печени назначать с осторожностью
	Морфин внутрь^г 10–20 мг каждые 3–4 часа (таблетки или раствор); Морфин в/в или в/м 5–10 мг каждые 3–4 часа. Если через сутки боль сохраняется, можно повысить дозу на 50%. Доза не ограничена. Оксикодон^г 5–10 мг каждые 4 часа. Если через сутки боль сохраняется, можно повысить дозу на 50%	Если морфин для приема внутрь недоступен, можно вводить ректально раствор морфина для инъекций: 5 мг/5 мл или 50 мг/5 мл в соответствии с потребностью в обезболивании и частотой дыхания (доза не ограничена; отменить, если частота дыхания <6 в минуту). Для профилактики запора назначить размягчающие слабительное и средство, стимулирующее перистальтику; при необходимости назначить другие слабительные. ПИН: анальгетики назначают так же, как остальным пациентам; однако обычно требуются более высокие дозы анальгетиков. Если пациент получает заместительную терапию опиоидами (ЗТО), то продолжают лечение замещающей дозой и добавляют наркотические анальгетики. Следует помнить о возможном злоупотреблении кодеином и другими производными морфина. См. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»
Гидроморфон 2–4 мг каждые 4 часа. Фентанил (накожный пластырь) 25 мкг с заменой каждые 72 часа	Препарат примерно в 4–6 раз сильнее морфина. Не использовать у пациентов, не получившим опиоидов	
Б. Лечение боли в особых случаях		
Нейропатическая боль Жгучая боль, необычная боль, стреляющая боль, покалывание и пощипывание. К распространенным причинам относится обусловленная ВИЧ периферическая нейропатия и опоясывающий лишай.	Использовать наркотические анальгетики с ненаркотическими или без них, как указано выше, плюс один из следующих адъювантов	
	Амитриптилин 25 мг на ночь (из-за побочных эффектов, например, слабости) или 12,5 мг 2 раза в сутки	Подождать эффекта 2 недели, затем постепенно повысить дозу до 50 мг на ночь или 25 мг 2 раза в сутки; обезболивающий эффект не достигается быстро, поэтому необходимо подождать как минимум 5 дней.
	Габапентин Максимальная доза 2,4 г/сут, если пациент получает высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) с ингибитором протеазы (ИП)	См. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», раздел «Лекарственные взаимодействия с АРВ-препаратами».
	Карбамазепин 200–400 мг каждые 6 часов	Следить за уровнем лейкоцитов и лекарственными взаимодействиями
	Клоназепам 0,5–1,0 мг 2–3 раза в сутки	—

Тип боли или вид лечения	Обычные начальные дозы (взрослые)	Рекомендации
Мышечные спазмы	Диазепам 5–10 мг 2–3 раза в сутки Тетразепам 50 мг/сут, можно повышать дозу до 200 мг/сут в 2 приема Баклофен Начинать с 5 мг 3 раза в сутки, раз в 3 дня повышать дозу до 25 мг 3 раза в сутки	ПИН: прежде чем назначить препарат, исключить злоупотребление одновременно несколькими психотропными веществами. Назначать только на короткий срок (не более 6–8 недель)
Лечение в терминальной стадии на дому при: <ul style="list-style-type: none"> • появлении отека вокруг опухоли; • выраженном кандидозном эзофагите с изъязвлением и нарушениями глотания; • сдавлении нерва; • упорной сильной головной боли вследствие повышения внутричерепного давления 	Дексаметазон 2–6 мг/сут Преднизолон 15–40 мг в течение 7 суток или как назначено специалистом	Целесообразно использовать в терминальной стадии; улучшает аппетит и самочувствие. Снизить дозу до минимально возможной. Если в течение 3 недель эффекта нет, отменить. Дексаметазон примерно в 7 раз сильнее преднизолона. Если необходимо использовать преднизолон, его доза должна быть выше дозы дексаметазона в 7 раз. При применении глюкокортикоидов может развиваться кандидоз.
Желудочно-кишечные колики	Бутилскополамин 3–5 раз в сутки по 10–20 мг	Имеет разный период полувыведения: при в/в введении выводится быстрее, чем при приеме внутрь; доза для в/в введения и приема внутрь одинакова. Начинать с в/в введения, при устойчивом результате перейти на прием внутрь; если при приеме внутрь достигнут устойчивый результат, в/в вводить препарат только при острых приступах боли.
	Кодеин 30 мг каждые 4 часа	Кодеин может вызвать запор и ухудшить состояние у ПИН. Следует помнить о риске злоупотребления кодеином и другими производными морфина
	Тримебутин 100–200 мг 3 раза в сутки до еды	—
В. Немедикаментозное лечение		
Психологическая, духовная, эмоциональная поддержка и консультирование как дополнение к медикаментозному лечению боли	Не применимо	Боль тяжелее переносится, если сопровождается чувством вины, страхом смерти, одиночеством, тревожностью или депрессией. Обсудив ситуацию, можно помочь пациенту преодолеть страх и тревогу.
Методы релаксации , в том числе физические (массаж, дыхательные методики) и когнитивные (например, прослушивание музыки)	Не применимо	Противопоказаны, если пациент находится в состоянии тяжелой депрессии и психоза

^a Одновременно можно назначать только 1 ненаркотический и 1 опиодный анальгетик; аспирин каждые 4 часа можно назначить с парацетамолом каждые 4 часа, составив график так, чтобы пациент получал один из двух препаратов каждые 2 часа.

^b Эквивалентные обезболивающие дозы наркотических анальгетиков см. в Приложении 1 (для выбора или замены анальгетика).

^c Если боль устранена, начинать быстро снижать дозу или сразу отменить препарат, если пациент принимал его в течение короткого времени; снижать дозу постепенно, если пациент принимал препарат больше 2 недель.

^d Морфин и оксикодон обычно доступны в формах длительного действия (с замедленным высвобождением); приведенные выше рекомендации относятся к лечению острой боли, которое следует начинать с препаратов быстрого действия; затем при необходимости длительного обезболивания переходят на препараты длительного действия.

Морфин и другие опиоиды часто вызывают побочные эффекты, которые можно легко предотвратить или устранить с помощью коррекции доз или других простых мер, перечисленных в табл. 2. Многие из этих симптомов со временем проходят сами по себе. В некоторых случаях, если симптомы сохраняются и не позволяют повысить дозу анальгетика, можно перейти на другой наркотический анальгетик. Эквивалентные обезболивающие дозы наркотических анальгетиков можно найти в Приложении 1.

Таблица 2.	Тактика при побочных эффектах морфина и других опиоидов
Побочный эффект	Лечение
Запор	<p>Увеличить в рационе количество жидкости и клетчатки, добавив фрукты, овощи или отруби.</p> <p>Вместе с опиоидным анальгетиком назначить размягчающее слабительное (докузат 200–800 мг/сут) плюс средство, стимулирующее перистальтику кишечника (сенна, 2–4 таблетки по 7,5–8,6 мг 2 раза в сутки). Если улучшения нет, добавить такие слабительные, как макроголь 13,125 г (однодозовые пакетики) 1–2 раза в сутки или лактолозу 10–20 мл 3 раза в сутки. Если и они неэффективны, назначить бисакодил 5–15 мг в таблетках внутрь или в ректальных свечах (если необходимо).</p> <p>Проводить профилактику запора одним или всеми перечисленными выше средствами (если у больного нет хронического поноса)</p>
Тошнота и/или рвота	Назначить противорвотное средство. Обычно тошнота и рвота через несколько дней прекращаются; может потребоваться круглосуточный прием противорвотного средства.
Угнетение дыхания (развивается редко, если доза морфина для приема внутрь с целью обезболивания повышается постепенно)	<p>Если частота дыхания >6–8 в минуту, обычно лечение не требуется.</p> <p>Если угнетение дыхания выраженное, отменить следующую дозу, затем сократить дозу наполовину</p>
Спутанность сознания или сонливость (вызванные опиоидным анальгетиком)	<p>Обычно развиваются в начале лечения или при повышении дозы.</p> <p>Обычно через несколько дней проходят.</p> <p>Могут также развиваться в терминальной стадии болезни у пациентов с почечной недостаточностью.</p> <p>Сократить дозу наполовину или увеличить интервал между приемами.</p>
Миоклонус (если выраженный или появляется в дневное время)	<p>Если доза препарата большая, попытаться ее уменьшить, или перейти на схему с чередованием доз, или назначить два опиоидных анальгетика.</p> <p>Еще раз оценить боль и лечение; при некоторых видах боли морфин неэффективен.</p>
Сонливость	<p>Длительный сон может свидетельствовать об истощении от боли.</p> <p>Если патологическая сонливость сохраняется более двух суток подряд, снизить дозу наполовину.</p>

Примечание: Снижение дозы морфина после устранения ее причины зависит от длительности его приема. Если морфин применялся в течение короткого времени, то отменить его сразу или быстро снизить дозу. Если прием морфина длился >2 недель, снижать дозу постепенно и следить за появлением симптомов отмены.

Таблица 3. Инструкции для членов семьи и социального работника по приему морфина внутрь	
Цель	Инструкции
Обучение членов семьи или социального работника, как давать пациенту небольшие дозы морфина внутрь с помощью шприца и что делать при побочных эффектах.	<p>Морфин для приема внутрь представляет собой сильнодействующий болеутоляющий препарат, который может назначить только медицинский работник.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для того, чтобы дать пациенту морфин внутрь: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Налейте небольшое количество раствора морфина в чашку. ◦ Наберите точную дозу в шприц (ориентируйтесь на отметку мл на шприце). ◦ Выпустите раствор из шприца в рот пациенту (на шприце не должно быть иглы). • Давайте назначенную дозу каждые 4 часа, не дожидаясь появления боли. • На ночь дайте двойную дозу. • Если боль усиливается или появляется до очередной дозы, дайте дополнительную дозу и сообщите об этом медицинскому работнику; может потребоваться увеличение регулярной дозы препарата. • Тошнота обычно проходит сама через несколько дней приема морфина и больше не появляется. • Запор: профилактика запора показана всем пациентам, кроме страдающих поносом; используйте народные средства или такие слабительные, как сenna. Средства для лечения запора см. в табл. 2 выше и в разделе IV.11 ниже. • Сухость во рту: давать пить воду маленькими глотками. • Сонливость обычно проходит через несколько дней. Если она сохраняется или усиливается, снизить дозу морфина вдвое и сообщить медицинскому работнику. • Потливость или мышечные спазмы: обратиться к медицинскому работнику.

Таблица 4. Инструкции для членов семьи и социального работника по обезболиванию	
Цель	Инструкции
Обучить членов семьи и социального работника, как нужно давать анальгетики	<ul style="list-style-type: none"> • Объясните, что важно давать анальгетики по часам, а не дожидаться появления боли. • Подчеркните, что пациент должен получать следующую дозу препарата до окончания действия предыдущей. • Напишите четкие инструкции.
Обучить членов семьи и социального работника дополнительным методам облегчения боли	<p>Обсудите возможные способы снижения боли:</p> <ul style="list-style-type: none"> • психологическая поддержка; • физические методы (поглаживание, растирание, покачивание, вибрация), прикладывание холода или тепла, глубокое дыхание; • когнитивные методы: отвлечение внимания, прослушивание музыки, визуализация и др.; • духовная поддержка, медитация, молитва (уважать религиозные чувства пациента).

2. Лечение других симптомов

Практически, у ЛЖВ могут развиваться различные симптомы со стороны любой системы органов. Эти симптомы могут быть следствием оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований, других сопутствующих заболеваний и самой ВИЧ-инфекции, а также побочных действий препаратов и наркотиков. В разных странах множество исследований показали высокую распространенность различных симптомов у больных СПИДом (см. табл. 5) (34). Некоторые распространенные симптомы, их причины, а также методы специфичес-

кого и паллиативного лечения приведены в табл. 6. В табл. 7–26 симптоматическое лечение рассматривается подробнее, с примечаниями, которые будут полезны при уходе на дому. По возможности следует стараться устранить причину симптома (например, лечить криптококковый менингит, вызвавший головную боль), однако зачастую симптоматическое лечение имеет не меньшее значение (например, лоперамид или кодеин при хронической диарее без выявленного возбудителя).

Таблица 5. Частота различных симптомов у больных СПИДом	
Симптомы	Распространенность
Слабость, упадок сил	48–45%
Похудание	37–91%
Боль	29–76%
Потеря аппетита	26–51%
Тревога	25–40%
Бессонница	21–50%
Кашель	19–60%
Тошнота и рвота	17–43%
Одышка, респираторные симптомы	15–48%
Депрессия или печаль	15–40%
Диарея	11–32%
Запор	10–29%

Источник: на основе имеющихся описательных исследований у больных СПИДом, в основном с поздней стадией болезни, 1990–2002 гг., у Selwyn & Forstein, 2003 (34).

Таблица 6. РАСПРОСТРАНЕННЫЕ СИМПТОМЫ У БОЛЬНЫХ СПИДОМ И ВАРИАНТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО И СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ				
Тип симптомов	Симптомы	Возможные причины	Специфическое лечение	Симптоматическое лечение
Общие симптомы	Утомляемость, Слабость	СПИД Оппортунистические инфекции Анемия	ВААРТ Лечение конкретных инфекций Препараты эритропоэтина, переливание крови	Глюкокортикоиды (преднизон, дексаметазон) Психостимуляторы (метилфенидат, дексамфетамин)
	Похудание, потеря аппетита	ВИЧ-инфекция Злокачественные опухоли	ВААРТ Химиотерапия Поддержка питания, зондовое кормление	Глюкокортикоиды Мегестрола ацетат Анаболические стероиды (оксандролон, тестостерон)
	Лихорадка, потливость	Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями цитомегаловирусная (ЦМВ)-инфекция-ВИЧ-инфекция Лимфома, другие злокачественные опухоли	Азитромицин, этамбутол Ганцикловир, фоскарнет ВААРТ Химиотерапия	НСПВС ^а (ибупрофен, индометацин) Глюкокортикоиды Антихолинергические препараты (М-холиноблокаторы гиосцин, тиоридазин) H ₂ -блокаторы (циметидин)
Боль	Ноцицептивная боль: • соматическая • висцеральная Нейропатическая боль	Оппортунистические инфекции, ВИЧ-ассоциированные злокачественные опухоли, неспецифические причины Периферическая ВИЧ-нейропатия ЦМВ-инфекция Опоясывающий лишай Вероятность токсичности дидезоксинуклеозидов (диданозин, ставудин) Другие препараты (изониазид)	Лечить основное заболевание ВААРТ Ганцикловир, фоскарнет Ацикловир, фамцикловир Замениť АРВ-препарат Замениť препарат	<i>При ноцицептивной боли:</i> • НСПВС ^а • Опиоиды • Глюкокортикоиды • НСПВС ^а • Опиоиды • Адьюванты ◦ трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) ◦ бензодиазепины (клоназепам) ◦ противосудорожные (габапентин, карбамазепин) • Глюкокортикоиды • Иглоукальвание

Тип симптомов	Симптомы	Возможные причины	Специфическое лечение	Симптоматическое лечение
Желудочно-кишечные	Тошнота и рвота	Кандидозный эзофагит ЦМВ-инфекция ВААРТ	Флуконазол, амфотерицин В Ганцикловир, фоскарнет Заменить схему АРТ	Блокаторы дофаминовых рецепторов (галоперидол, прохлорперазин) Прокинетики (метоклопрамид) Антигистамины (прометазин, дифенгидрамин, гидроксизин) М-холиноблокаторы (гиосцин, скополамин) Н ₂ -блокаторы (циметидин) Ингибиторы Н ⁺ , К ⁺ -АТФазы (омепразол) Блокаторы серотониновых рецепторов (ондансетрон, гранисетрон) Бензодиазепины (лоразепам) Глюкокортикоиды
	Диарея	Инфекции, вызванные <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> Криптоспоридиоз ЦМВ-инфекция Микроспоридиоз Другие кишечные инвазии Бактериальный гастроэнтерит, нарушение всасывания	Азитромицин, этамбутол Паромомицин Ганцикловир, фоскарнет Альбендазол Другие противопаразитарные средства Другие антибиотики	Висмут, метилцеллюлоза, каолин Дифеноксилат с атропином. Лоперамид. Настойка опия (парегорик)
	Запор	Обезвоживание Злокачественная опухоль Холиноблокаторы, опиоиды	Введение жидкости Лучевая и химиотерапия Коррекция лечения	Физические упражнения, диета Профилактика запора при лечении опиоидными анальгетиками Слабительные, размягчающие каловые массы <ul style="list-style-type: none"> • поверхностно-активные (докузат) • увеличивающие объем кишечного содержимого (отруби, метилцеллюлоза) • осмотические (лактULOза, макроголь, сорбитол) • солевые (гидроксид магния) Симулирующие моторику <ul style="list-style-type: none"> • антрагликозиды (сенна) • дифенилметаны (бисакодил)

Тип симптомов	Симптомы	Возможные причины	Специфическое лечение	Симптоматическое лечение
Дыхательные	Одышка	Пневмоцистная пневмония Бактериальная пневмония Анемия Плевральный выпот/объемное образование/обструкция дыхательных путей; слабость дыхательных мышц	Триметоприм/сульфаметоксазол, пентамидин, атоваквон и др. Другие антибиотики Эритропоэтин, переливание крови Дренаживание, лучевая терапия, операция	Использовать вентилятор, держать окна открытыми, давать кислород Опиоиды Бронходилататоры Метилксантины Бензодиазепины (лоразепам)
	Кашель	Пневмоцистная пневмония, бактериальная пневмония Туберкулез	Противомикробные средства (как указано выше) Противотуберкулезная химиотерапия	Средства от кашля (декстрометорфан, кодеин, другие опиоиды). Средства, уменьшающие застой в легких, различные отхаркивающие
	Гиперсекреция («клокочущее дыхание»)	Перераспределение жидкости, неэффективный кашель, сепсис, пневмония	Антибиотики по показаниям	Атропин, гиосцин, скополамин (накожно или подкожно), гликопирролат, ограничение приема жидкости. Отмена инфузионной терапии
Кожные	Сухость кожи	Обезвоживание Терминальная стадия почечной недостаточности Терминальная стадия печеночной недостаточности, истощение	Введение жидкости Диализ Поддержка питания	Смягчающие средства с салицилатами или без них Увлажняющие мази
	Зуд	Грибковые инфекции Терминальная стадия почечной недостаточности Обезвоживание при терминальной стадии печеночной недостаточности Эозинофильный фолликулит	Противогрибковые средства Диализ Введение жидкости Стероиды, противогрибковые средства	Местные средства (ментол, фенол, каламин, капсаицин) Антигистамины (гидроксизин, цетиризин, дифенгидрамин) Глюкокортикоиды Антидепрессанты Транквилизаторы
	Пролежни	Плохое питание Снижение двигательной активности, длительный постельный режим	Улучшение питания Повышение двигательной активности	Профилактика (питание, двигательная активность, уход за кожей) Защита раневых поверхностей (полупроницаемые пленки, гидроколлоидные повязки). Обработка, удаление распавшихся тканей (изотонический раствор NaCl, ферментные средства, альгинаты)

Тип симптомов	Симптомы	Возможные причины	Специфическое лечение	Симптоматическое лечение
Неврологические и психические	Делирий/возбуждение	Нарушение баланса электролитов, обезвоживание	Коррекция нарушений, введение жидкости	Нейролептики (галоперидол, рисперидон, хлорпромазин).
		Токсоплазмоз; криптококковый менингит Сепсис	Сульфадиазин, пириметамин; противогрибковые средства Антибиотики	Бензодиазепины (лоразепам, мидазолам)
	Деменция	СПИД-дементный синдром	ВААРТ	Психостимуляторы (метилфенидат, дексамфетамин). Низкие дозы нейролептиков (галоперидол)
Депрессия	Хроническое заболевание, реактивная депрессия, большая депрессия	Антидепрессанты (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы МАО, другие)	Психостимуляторы (метилфенидат, дексамфетамин). Кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон)	

^a НСПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Примечание: не все препараты могут быть доступны.

Источник: Selwyn & Forstein, 2003 (34).

3. Тактика при потере веса

Таблица 7.		ТАКТИКА ПРИ ПОТЕРЕ ВЕСА	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Общее похудание	<p>Уговаривать больного принимать пищу, но не настаивать, так как это может вызвать рвоту.</p> <p>Предлагать пищу часто, маленькими порциями, выбирая еду, которая ему нравится.</p>	<p>Подумать о причинах потери веса (опухоли, кандидозный эзофагит, ТБ, инфекции, вызванные атипичными микобактериями, ЦМВ-колит, криптоспориديоз и др.).</p> <p>Стараться не готовить пищу рядом с больным.</p> <p>Позволить больному выбирать еду из той, что можно ему предложить.</p> <p>Учитывать, что по мере прогрессирования болезни больной будет есть все меньше.</p> <p>Обратиться к врачу, если больной быстро теряет в весе, постоянно отказывается от еды или не может ее проглотить</p>	
Потеря аппетита и сильная слабость	Преднизолон 5–15 мг/сут до 6 недель	Для стимуляции аппетита	
Тошнота и рвота	Противорвотные средства (см. табл. 9)	Кормить больного часто, маленькими порциями; предлагать еду, которая ему нравится; не настаивать	
Кандидозный стоматит или язвы во рту	См. табл. 10	—	
Диарея	См. табл. 13	—	

4. Тактика при лихорадке

Лихорадка может быть вызвана реакцией на АРВ-препараты (см. табл. 11 в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Таблица 8.		ТАКТИКА ПРИ ЛИХОРАДКЕ	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Лихорадка	<p>Выявить причину и лечить</p> <p>Парацетамол или аспирин каждые 4 часа (не больше 8 таблеток парацетамола в сутки).</p> <p>Обеспечить достаточное потребление жидкости.</p>	<p>Часто давать больному питье: воду, некрепкий чай, фруктовые соки.</p> <p>Использовать физические методы, в частности холодные компрессы или прикладывание льда.</p>	

5. Тактика при тошноте и рвоте

Тошнота и неприятные ощущения в животе могут быть вызваны побочными эффектами АРВ-препаратов и препаратов, используемых для лечения оппортунистических инфекций (см. табл. 11 в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» и раздел «Инфекции ЖКТ» в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа»).

Таблица 9.		ТАКТИКА ПРИ ТОШНОТЕ И РВОТЕ	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Тошнота и рвота	<p>Метоклопрамид 10 мг каждые 4–8 часов</p> <p>Галоперидол 1–2 мг 1–2 раза в сутки</p> <p>Хлорпромазин 25–50 мг каждые 6–12 часов</p> <p>Циклизин 50 мг до 4 раз в сутки</p> <p>Клемастин 1 мг 2 раза в сутки</p> <p>Цетиризин 10 мг 1 раз в сутки</p> <p>Гидроксизин 25–50 мг 3–4 раза в сутки</p> <p>Ондансетрон 8 мг 1–2 раза в сутки</p>	<p>Предлагать пациенту продукты (из тех, что ему нравятся), которые меньше вызывают тошноту.</p> <p>Кормить и поить больного часто, маленькими порциями и медленно.</p> <p>Обратиться к медицинскому работнику, если:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рвота сохраняется более суток; • сухой язык; • выделяется мало мочи; • появилась боль в животе. 	

6. Тактика при язвах во рту и боли при глотании

Причинами язв во рту и боли при глотании могут быть ЦМВ-стоматит и эзофагит, а также герпетический и кандидозный эзофагит.

Таблица 10.		ТАКТИКА ПРИ ЯЗВАХ ВО РТУ И БОЛИ ПРИ ГЛОТАНИИ	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Обычное состояние	—	<p>Мягкой зубной щеткой осторожно удалять налет с зубов, десен, языка и неба.</p>	
Кандидозный стоматит (молочница)	<p>Миконазол таблетки для рассасывания 1 таблетка в сутки в течение 7 суток</p> <p>При тяжелом стоматите и/или неэффективности миконазола:</p> <p>Флуконазол Начальная ударная доза 200 мг (в первые сутки) Поддерживающая доза 100 мг/сут в течение 10–14 суток или до исчезновения симптомов</p>	<p>Давать больному полоскать рот подсоленной водой (щепотка соли на стакан воды) после еды и перед сном (3–4 раза в день).</p> <p>Облегчить боль могут местные анестетики.</p> <p>Растворить 2 таблетки аспирина в стакане воды и давать больному для полоскания рта до 4 раз в день.</p>	
Афтозный стоматит	<p>Преднизолон - растолочь таблетку и присыпать язву несколькими крупинками.</p> <p>Дексаметазон - раствор использовать для полоскания рта</p> <p>Кеналог, крем для смазывания язв</p>	<p>При необходимости дать анальгетики (см. табл. 1).</p> <p>Удалять остатки пищи марлевым тампоном, смоченным в подсоленной воде.</p> <p>Мягкая пища причиняет меньший дискомфорт.</p>	
Герпес	Ацикловир 400 мг внутрь 5 раз в сутки	<p>Пациенту легче глотать протертую и жидкую пищу.</p>	
Неприятный запах изо рта, обусловленный раком слизистой рта или другими поражениями ротовой полости	Метронидазол : раскрошить две таблетки, развести в воде и использовать для полоскания рта.	<p>Не кормить больного чересчур горячей, холодной или острой пищей.</p>	

7. Тактика при сухости во рту

Таблица 11.		ТАКТИКА ПРИ СУХОСТИ ВО РТУ	
Клиническая ситуация	Лечение	Рекомендации по уходу на дому	
Сухость во рту	Пересмотреть назначения: сухость во рту может быть побочным эффектом принимаемых препаратов.	Давать пить воду маленькими глотками. Регулярно смачивать полость рта водой. Давать сосать кусочки фруктов, например апельсина (при наличии язв во рту цитрусовые давать не следует).	
Значительно сниженное слюноотделение	Направить к стоматологу.	—	

8. Тактика при икоте

Таблица 12.		ТАКТИКА ПРИ ИКОТЕ	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Обычная икота или с кандидозным стоматитом	Флуконазол 100 мг/сут, при тяжелом течении начать с 200 мг/сут, затем по 100 мг/сут до исчезновения симптомов (лечение стоматита)	Сначала попробовать остановить икоту следующими методами (стимулируют область горла): <ul style="list-style-type: none"> • быстро съесть 2 чайных ложки с горкой сахара; • выпить холодной воды; • съесть раскрошенный лед; • помассировать небо чистым носовым платком (по направлению к мягкому небу). Или попросить больного прервать нормальное дыхание:	
Растяжение желудка на поздней стадии рака	Симетикон до 100 мг 3 раза в сутки (снижает вздутие)		
При неэффективности симетикона или рецидивирующая икота	Метоклопрамид (1–2 таблетки по 10 мг 3–4 раза в сутки) Галоперидол (таблетка 5 мг: от четверти до 1 таблетки 1–3 раза в сутки)	Или попросить больного прервать нормальное дыхание: <ul style="list-style-type: none"> • задержать дыхание или подышать в бумажный пакет, остановиться при появлении дискомфорта; • прижать колени к груди и наклониться вперед (сдавить грудную клетку). 	
Опухоль головного мозга	Противоэпилептический препарат		

9. Тактика при диарее

Диарея может быть побочным действием АРВ-препаратов (см. табл. 11 в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»), а также проявлением ЦМВ колита, криптоспоридиоза, микроспоридиоза, лямблиоза, других инфекций, саркомы Капоши и других заболеваний.

Таблица 13.		Тактика при диарее
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Диарея	<p>Увеличить потребление жидкости для профилактики обезвоживания.</p> <p>При тяжелой диарее использовать раствор для пероральной регидратации.</p> <p>Назначить лечебное питание.</p> <p>Если нет крови в стуле и лихорадки, пациент старше 5 лет и не достиг пожилого возраста, назначить противодиарейные средства.</p> <p>Лоперамид 4 мг первая доза, затем 2 мг после каждого жидкого стула (максимум 12 мг/сут, однако некоторым больным требуется более высокая доза)</p> <p>Или (если эти препараты разрешены официально)</p> <ul style="list-style-type: none"> • кодеин 10 мг 3 раза в сутки (до 60 мг каждые 4 часа) • морфин внутрь 2,5–5 мг каждые 4 часа (при тяжелой диарее) 	<p>Давать обильное питье для возмещения потерь воды (давать пить часто понемногу).</p> <p>Увеличить частоту приема пищи, кормить понемногу; давать рисовый суп, овсянку, раствор для пероральной регидратации, бананы; воздерживаться от молока и шоколада.</p> <p>Специальный уход за кожей перианальной области:</p> <ul style="list-style-type: none"> • после каждой дефекации протирать кожу туалетной бумагой или мягкой тканью; • обмывать перианальную область водой с мылом 3 раза в день; • если больной чувствует боль при дефекации, наносить на перианальную область вазелин. <p>Обращение за помощью к медицинскому работнику в любом из перечисленных ниже случаев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рвота и лихорадка; • кровь в стуле; • диарея длительностью более 5 суток; • нарастание слабости; • повреждение кожи вокруг заднего прохода; • язвы в перианальной области.
Болезненность в перианальной области	Мазь с анестетиком или вазелин для смазывания кожи	
Недержание кала	Вазелин для защиты кожи перианальной области	

10. Оценка обезвоживания у взрослых

У больных с хронической диареей необходимо внимательно следить за признаками обезвоживания.

Таблица 14.		Оценка обезвоживания у взрослых		
Клинические признаки	Обезвоживание			
	Легкое	Умеренное	Тяжелое	
Общее состояние	Слабость	Слабость	Беспокойство, раздражительность, холодная кожа, потливость, периферический цианоз	
Пульс	Нормальный	Небольшая тахикардия	Частый, слабый	
Дыхание	Нормальное	Нормальное	Частое и глубокое	
Тургор кожи	Нормальный	Медленное расправление кожной складки	Очень медленное расправление кожной складки	
Глаза	Норма	Запавшие	Глубоко запавшие	
Слизистые	Суховатые	Сухие	Очень сухие	
Диурез	Нормальный; темная моча	Сниженный; очень темная моча	Анурия; мочевого пузыря пустой	

11. Тактика при запоре длительностью более 2 суток

Таблица 15.		Лечение запора длительностью более 2 суток	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Каловый завал	Провести ректальное пальцевое исследование и удалить каловые массы	Часто предлагать питье.	
Другие виды запора	<p>Дать средство, размягчающее каловые массы или увеличивающее объем кишечного содержимого:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сначала слабительное, увеличивающее объем кишечного содержимого, например отруби, 4 таблетки в сутки, или семя подорожника 2–3 чайных ложки развести в воде или соке и пить до 3 раз в сутки; • макроголь, 13,125 г (одна доза) 1–2 раза в сутки; • лактолоза, 10–20 мл 3 раза в сутки; • бисакодил 5–15 мг на ночь; • сенна начать с 2 таблеток (по 7,5– 8,6 мг) 3 раза в сутки, затем до 2 таблеток каждые 4 часа. <p>Важно: при назначении опиоидов, в частности морфина или кодеина, всегда назначают средство, размягчающее каловые массы вместе со средством, стимулирующим перистальтику, или без него.</p>	<p>Включать в рацион больше фруктов (в том числе сухофрукты) и овощей, овсяную кашу, мягкую пищу.</p> <p>Давать столовую ложку растительного масла перед завтраком.</p> <p>Осторожно ввести в прямую кишку большого вазелин или кусочек мыла, если он не может сделать это сам. Для этой процедуры и при любом контакте с потенциально инфицированным материалом использовать медицинские перчатки.</p>	

12. Тактика при недержании мочи и кала

Таблица 16.		Тактика при недержании мочи и кала	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Недержание мочи или кала	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить неврологические причины (церебральный токсоплазмоз и другие оппортунистические инфекции). • Для мужчин: использовать мочеприемник, презерватив или катетер. • Для женщин: рассмотреть возможность катетеризации. • Для мужчин и женщин: использовать прокладки (дайперсы). • Лоперамид, чтобы добиться оформленного стула (см. табл. 13). 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярно менять белье и прокладки (дайперсы). • Содержать кожу чистой и сухой; при необходимости накладывать защитные мази. 	

13. Тактика при зуде

Сыпь, как легкой, так и тяжелой степени, может быть побочным эффектом АРВ-препаратов (см. табл. 11 в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*»).

Таблица 17.		Тактика при зуде
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Чесотка, зудящие дерматиты, экзема, дерматомикозы, сухость кожи, псориаз, желтуха	<p>Оценить, не является ли зуд побочным эффектом лекарственных препаратов.</p> <p><i>Общие мероприятия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Кремы, содержащие стероиды, можно использовать при воспалении, если нет инфекции (бактериальной, грибковой или вирусной). • Антигистаминные препараты: <ul style="list-style-type: none"> ◦ хлорфенамин (4–5 мг 2 раза в сутки), цетиризин 10 мг 1 раз в сутки, гидроксизин 25–50 мг 3 раза в сутки; ◦ дифенгидрамин 25–50 мг на ночь или до 3 раз в сутки; бывает эффективен при сильном зуде. • При кожных инфекциях: после купания ополаскивать кожу 0,05% раствором хлоргексидина. • Если зуд обусловлен механической желтухой, можно назначить преднизолон (20 мг 1 раз в сутки) или галоперидол (2 таблетки по 1 мг 1 раз в сутки). При экземе показано осторожное мытье (без мыла) и высушивание кожи. На короткий срок можно назначить стероиды местно (не применять на лице). • При дерматомикозах наносить мазь Уитфилда (12% бензойной + 6% салициловой кислоты) или другой противогрибковый крем. При обширном поражении назначить флуконазол (в первый день 200 мг, затем 100 мг 1 раз в сутки). • Подумать о лечении чесотки, даже если нет типичных поражений кожи (ивермектин 200 мкг однократно). См. Протокол 2 «<i>Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа</i>», раздел «Общие симптомы». • При псориазе смазывать пораженные участки мазью, содержащей 5% дегтя и 2% салициловой кислоты; полезны солнечные ванны по 30–60 минут в день. 	<p>Уменьшить зуд помогают следующие меры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • смазывание зудящих участков вазелином; • добавление в воду для мытья растительного масла (1 столовая ложка масла на 5 л воды); • обработка кожи после купания раствором хлоргексидина (1 чайная ложка на 1 л воды); • теплые ванны. <p>При появлении болезненных пузырей на коже или обширного инфекционного поражения кожи обратиться к медицинскому работнику.</p>

14. Тактика при пролежнях

Таблица 18.		Тактика при пролежнях
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Признаки инфекции	<p>Уход за кожей для профилактики пролежней обязателен для всех пациентов.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Удостовериться, что нет других очагов инфекции. • Если кожа красная, болезненная, горячая на ощупь, есть гной или корки, имеются лихорадка, или другие общие симптомы или распространение инфекции на мышцы, больного следует госпитализировать и назначить антибиотики в/в или в/м (или внутрь цефалексин или диклоксациллин). • Назначить цефалексин или диклоксациллин 500–1000 мг 4 раза в сутки, если есть любой из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ◦ размер поврежденного участка кожи превышает 4 см; ◦ красные полосы; ◦ болезненные узлы; ◦ более 6 абсцессов. • При наличии флюктуации дренировать абсцесс, придать конечности приподнятое положение; осмотреть на следующие сутки. • Если кожа красная, горячая и болезненная, но других симптомов нет, промыть поврежденный участок антисептиком, при наличии флюктуации дренировать абсцесс, осмотреть пациента через 2 дня. • Опухоли или язвы с неприятным запахом: присыпать пораженную область порошком метронидазола (растолочь таблетку). 	<p><i>Следующие меры помогают уменьшить боль и ускорить заживление пролежней</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Небольшие поврежденные участки осторожно промыть подсоленной водой и дать высохнуть. • Если поражение неглубокое, оставить рану открытой. • При боли регулярно давать анальгетик, например парацетамол или аспирин. • Глубокие или обширные пролежни ежедневно осторожно очищать и закрывать чистой легкой повязкой, чтобы ускорить заживление. • При любых изменениях цвета кожи или прогрессировании пролежней обратиться к медицинскому работнику. <p><i>Профилактика пролежней у лежачих ЛЖВ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • По возможности время от времени сажать больного в кресло. • Чтобы не повредить кожу, сажая больного в кровати, нужно поднимать его за плечи и подкладывать подушку, а не подтаскивать больного к изголовью. • Часто менять положение больного в кровати (по возможности каждые 1–2 часа); для фиксации положения использовать подушки и валики. • После купания осторожно промокать кожу мягким полотенцем. • Смазывать кожу кремом, ланолином, косметическим или растительным маслом. • Массировать спину, бедра, локти и лодыжки, используя вазелин. • Если у больного недержание кала или мочи, наносить защитный слой вазелина на кожу промежности, спину, бедра, лодыжки и локти. • Поддерживать больного при пользовании судном, чтобы избежать травм и загрязнения постельного белья. <p><i>Постель</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Постельное белье должно быть чистым и сухим. • Подложить под больного мягкий материал, например махровое полотенце. • Если у больного недержание кала или мочи, положить клеенку под простыню, чтобы матрас оставался сухим.

15. Тактика при психических расстройствах

У ЛЖВ психическое здоровье требует особого внимания. Исследования показали, что ЛЖВ, которые страдают депрессией, хуже соблюдают режим приема АРВ-препаратов, а лечение депрессии улучшает приверженность лечению (35).

Психические расстройства у ЛЖВ могут развиваться независимо от ВИЧ-инфекции и быть проявлением соответствующего заболевания (органическое заболевание) или явиться реакцией на диагноз ВИЧ-инфекции и его последствия (например стигматизация и ухудшение здоровья).

Тревожные расстройства включают широкий ряд различных состояний. Тревожность может быть нормальной реакцией, проявлением болезни (например, депрессии или тиреотоксикоза) или самостоятельной патологией. Вариантами последней являются состояния с выраженной и стойкой тревогой (невроз тревоги), тревожность в определенных ситуациях, провоцируемая определенными событиями (посттравматическое стрессовое расстройство или фобии) или непредсказуемые приступы тревоги (панические приступы). Каждое из этих тревожных расстройств может быть выражено как в легкой, так и тяжелой степени.

Таблица 19. Тактика при тревожных расстройствах		
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Невроз тревоги	<p>Обсуждение, как справиться с тревожностью, в соответствии с конкретной ситуацией; обучение методам релаксации; внимательное выслушивание и оказание моральной поддержки.</p> <p>Желательно обучить пациента преодолевать тревогу, используя принципы когнитивно-поведенческой психотерапии (КПП) или, если возможно, направить его к соответствующему специалисту (последнее предпочтительно). При КПП после короткого курса занятий с психотерапевтом или психиатром выясняются причины и предвестники тревоги, а также приобретаются навыки ее преодоления.</p> <p>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут использоваться как препараты первого ряда, например циталопрам 10 мг 1 раз в сутки в течение первой недели, затем повысить дозу до 20 мг и выше (максимальная доза 60 мг/сут) в течение нескольких недель.</p> <p>Бензодиазепины могут быстро снять тревожность, однако из-за развития привыкания и зависимости их не следует использовать более 2–4 недель. Могут быть полезны в начале лечения СИОЗС для предупреждения усиления симптоматики в этот период.</p>	<p><i>Помощь при тревожности</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Найти время, чтобы внимательно выслушать пациента. • Обсудить проблему, соблюдая конфиденциальность. • Спокойная музыка и массаж могут помочь пациенту расслабиться. • Направить пациента в группу поддержки. • При нарастании тревожности или депрессии, направить пациента к врачу.
Паническое расстройство	<p>СИОЗС должны использоваться как препараты выбора.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Если они противопоказаны или неэффективны, можно назначить кломипрамин (в начале 25 мг 1 раз в сутки, в течение 2 недель повысить дозу до 100–150 мг/сут). <p>Чтобы помочь пациенту справляться с паническими приступами, следует использовать принципы КПП; желательно направить пациента для прохождения курса КПП.</p>	
Фобии	<p>Можно назначить СИОЗС. Важную роль играет КПП, например методы с постепенным нарастанием раздражителя.</p>	

16. Тактика при нарушениях сна

Бессонницей называют нарушение засыпания или поддержания сна. Выделяют нарушения засыпания, ночные просыпания и ранние пробуждения. Нередко бессонница является симптомом другого психического или физического нарушения и наблюдается при:

- боли;
- тревожности;
- депрессии;
- абстинентном синдроме (например связанном с приемом алкоголя, диазепама или героина).

Бессонница, ночные кошмары и сонливость могут быть побочными эффектами некоторых АРВ-препаратов, особенно эфавиренза (см. табл. 11 в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Таблица 20.	ТАКТИКА ПРИ БЕССОННИЦЕ	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Бессонница	<p>Выявить возможную причину (депрессия, тревожность, боль, мания, абстинентный синдром) и назначить лечение.</p> <p>В отсутствие перечисленных выше причин нормализовать сон помогают следующие меры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Физическая нагрузка днем, методы релаксации (медитация, прослушивание успокаивающей музыки); отход ко сну и вставание в одни и те же часы. • Не ложиться спать днем, не употреблять кофе и алкоголь, особенно перед сном. <p>Если в течение 20 минут не удается заснуть, встать и заняться каким-нибудь спокойным видом деятельности, прежде чем снова лечь спать.</p> <p>Некоторым пациентам на короткий срок можно назначить бензодиазепины (например, темазепам 5–10 мг на ночь) или другое снотворное (например зопиклон 3,75–7,5 мг) не менее чем за час до отхода ко сну. Назначать снотворные нужно не более чем на 3–4 недели, чтобы предотвратить привыкание и зависимость. В редких случаях лечение можно продолжать дольше; чтобы после отмены препарата не возникло бессонницы, дозу нужно снижать постепенно.</p>	<p>Поговорить с больным о переживаниях, которые мешают ему заснуть, успокоить его.</p> <p>По возможности обеспечить тишину.</p> <p>Не давать больному на ночь крепкий чай и кофе.</p> <p>Лечить боль, если нужно.</p>

17. Тактика при аффективных расстройствах

17.1. Депрессия

Симптомы депрессии:

- плохое настроение, упадок сил, снижение активности, утрата способности испытывать удовольствие;
- утрата интересов, нарушение концентрации внимания, очень быстрая утомляемость;

- нарушения сна и снижение аппетита;
- снижение самооценки и уверенности в себе (даже при легкой форме депрессии), чувство вины и собственной никчемности;

Плохое настроение сохраняется изо дня в день, независимо от обстоятельств, и может сопровождаться так называемыми «соматическими» симптомами, например ранними пробуждениями, выраженной заторможенностью, возбуждением, потерей аппетита, похуданием, утратой полового влечения.

Таблица 21. Тактика при депрессии		
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Депрессия	<p>Оценить и классифицировать депрессию: риск суицида, большая или малая депрессия, осложненная реакция на утрату или другие тяжелые жизненные события и т.д.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проконсультироваться с психиатром о лечении. • Исключить побочные эффекты препаратов; например причиной депрессии может быть эфавиренз (см. табл. 11 в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков») 	<p>Обеспечить поддержку и консультирование.</p> <p>Привлечь на помощь членов семьи и друзей, направить пациента в группу взаимопомощи ЛЖВ или в группы поддержки при религиозных организациях.</p> <p>Больного с суицидальными намерениями не оставлять одного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • беседовать; • помочь наладить сон; • наблюдать.
Легкий депрессивный эпизод Обычно имеются два или три из перечисленных выше симптомов. Пациент подавлен, но в основном способен осуществлять обычные виды деятельности.	Антидепрессанты не рекомендуются, более важны наблюдение, решение проблем и физическая нагрузка	—

Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
<p>Умеренный депрессивный эпизод Обычно имеются четыре или более из перечисленных выше симптомов; пациенту трудно продолжать обычную деятельность</p>	<p>При единичном депрессивном эпизоде лечение рекомендуется продолжать 4–6 месяцев, при повторных приступах – дольше.</p> <p><i>Препараты первого ряда:</i> СИОЗС, например циталопрам, 10–20 мг/сут, можно повысить дозу до 60 мг/сут в течение нескольких недель. Всегда использовать минимальную эффективную дозу.</p> <p>В начале лечения СИОЗС внимательно наблюдать за пациентом; возможны беспокойство, возбуждение, суицидальное поведение. Многие ЛЖВ считают потерю полового влечения неприемлемым побочным эффектом.</p> <p><i>Препараты второго ряда:</i> Следует рассмотреть через 6–8 недель, если СИОЗС плохо переносятся или неэффективны. Можно назначить антидепрессант другого класса (обычно трициклический антидепрессант или ингибитор МАО, например амитриптилин, начиная с 25 мг 3 раза в сутки), соблюдая стандартные рекомендации по отмене или замене препарата. Однако следует помнить, что трициклические антидепрессанты очень токсичны при передозировке, поэтому противопоказаны пациентам с суицидальными наклонностями. Альтернативой может быть другой СИОЗС, например сертралин, начиная с 50 мг/сут.</p> <p><i>Предупреждение:</i> Обладающие антидепрессивным действием препараты зверобоя взаимодействуют с ингибиторами протеазы (ИП) и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), и снижают их концентрацию в крови; это может привести к появлению устойчивых штаммов ВИЧ, поэтому препараты зверобоя не рекомендуются пациентам, получающим ИП и ННИОТ.</p>	<p>—</p>
<p>Тяжелый депрессивный эпизод без психоза Некоторые из перечисленных выше симптомов сильно выражены, типичны чувство вины, собственной никчемности и низкая самооценка; часто суицидальные мысли и намерения, а также многочисленные «соматические» симптомы.</p>	<p>При тяжелой или устойчивой депрессии рекомендуются антидепрессанты в сочетании с КПП.</p> <p>В зависимости от тяжести состояния и факторов риска психиатр может назначить литий (уровень в плазме должен составлять 0,4–1,0 ммоль/л), электросудорожную терапию или венлафаксин (начальная доза 75 мг/сут); перед назначением препаратов провести соответствующую беседу с пациентом и исследования: электрокардиограмма (ЭКГ), функция почек и щитовидной железы (литий), ЭКГ и артериальное давление (венлафаксин).</p>	<p>Проконсультировать пациента и членов семьи относительно приема препарата и побочных эффектов.</p> <p>Направить на консультацию к специалисту.</p> <p>Обеспечить наблюдение.</p>

Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Тяжелый депрессивный эпизод с психозом: тяжелая депрессия с галлюцинациями, бредом, психомоторной заторможенностью или ступором	При симптомах психоза могут потребоваться нейролептики, которые можно назначить после консультации психиатра.	—
Суицидальные мысли	Оценить, имеется ли у пациента план и средства для совершения суицида. Если да, то в связи с высоким риском суицида госпитализировать пациента.	Не оставлять пациента одного. Убрать опасные предметы. Привлечь членов семьи, друзей.

17.2. Мания и биполярное аффективное расстройство (БАР)

- ЛЖВ могут страдать от сопутствующего БАР, для которого характерны два или более эпизода нарушений настроения, одно из которых – мания (или гипомания).
- Описаны случаи мании у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции и очень низким числом CD4, у которых в личном и семейном анамнезе не было БАР.

Типичные признаки мании и БАР:

- Приподнятое настроение, не связанное с внешними обстоятельствами, от беззаботной веселости до почти неконтролируемого возбуждения.
- Эмоциональный подъем, сопровождающийся приливом сил, быстротой и многословием речи, снижением потребности в сне. Часто наблюдается выраженное нарушение концентрации внимания. Характерна повышенная самоуверенность и самооценка, идеи величия.
- Утрата социальных сдерживающих механизмов, которая может привести к безрассудному или неадекватному поведению, не характерному для данного человека.
- Кроме того, возможны бред (нередко бред величия) или галлюцинации.

Таблица 22. Тактика при мании и БАР		
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Мания или БАР	<p>Стабилизаторы настроения (нормоти-мики), в том числе литий (уровень в плазме 0,4–1,0 ммоль/л), вальпроевая кислота, ламотригин и габапентин; использовать с осторожностью.</p> <p>Вальпроевая кислота (а также в разной степени и большинство других психотропных средств) подавляет активность ферментов, участвующих в метаболизме АРВ-препаратов, что нужно учитывать при назначении и отмене этого препарата.</p> <p><i>Предупреждение: карбамазепин</i> обычно не используют из-за взаимодействий с АРВ-препаратами и риска агранулоцитоза.</p> <p>Важную роль может играть КПП, благодаря которой пациент может научиться распознавать предвестники и провоцирующие факторы перепадов настроения.</p> <p>При развитии психоза после консульта-ции психиатра может потребоваться назначение нейролептиков.</p>	Ухаживающие за пациентом лица мо-гут помочь в соблюдении назначений и выявлении первых признаков аффек-тивного расстройства.

18. Тактика при деменции

Деменция – это синдром нарушения памяти, мышления, ориентации, понимания, счета, способности к обучению, речи, суждения и других высших функций коры головного мозга, обусловленный заболеванием головного мозга, обычно хронического и прогрессирующего характера. Необходимо отметить, что при этом:

- сознание ясное;
- нарушению когнитивных функций нередко сопутствует (а иногда и опережает их) ухудшение контроля эмоций, социального поведения (например растормаживание) или нарушение мотивации.

Нарушения когнитивных функций у ВИЧ-инфицированных могут иметь разные причины.

- Забывчивость и нарушения концентрации внимания нередко бывают проявлениями депрессии и тревожности, поэтому при постановке диагноза деменции их нужно исключать в первую очередь.
- Острые инфекции могут протекать со спутанностью сознания (делирием) и их также нужно учитывать при дифференциальной диагностике.
- В то же время, на поздней стадии ВИЧ-инфекции с очень низким числом лимфоцитов CD4 когнитивные нарушения могут быть обусловлены непосредственным влиянием ВИЧ на центральную нервную систему (ЦНС) или иммунным ответом на вирус.

Таблица 23. Тактика при деменции		
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
<p>Деменция</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить другие причины, такие как депрессия и делирий. • Выявить обратимые причины деменции, в частности нормотензивную гидроцефалию, операбельные опухоли, гипотиреоз, нейросифилис, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты. Провести соответствующее лечение. • Возможно, причинами нарушений являются боль или страх; назначить соответствующее лечение. • Основа лечения СПИД-дементного комплекса – ВААРТ. 	<p>Пациент должен находиться как можно дольше в привычной обстановке.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Следует держать вещи на своих местах, чтобы пациент мог их найти. • Следует придерживаться привычного распорядка дня. • Убрать опасные предметы. • Использовать простые фразы; стремиться, чтобы два человека не говорили одновременно. • Приглашать посторонние звуки. • Пациент должен находиться под постоянным присмотром.
<p>Деменция с нарушениями поведения (агрессия или беспокойство)</p>	<p>Предпочтительны немедикаментозные методы, например попытаться успокоить пациента. Если пациент ведет себя беспокойно и нуждается в медикаментозном лечении, можно использовать низкие дозы кветиапина (12,5 мг/сут). Если пациент находится дома, семье нужно оказать поддержку, в частности пациента на некоторое время можно госпитализировать, чтобы дать передышку его близким. Лечение нарушений поведения у пациентов, которые находятся дома, особенно важно еще и потому, что со временем они отрицательно сказываются на членах семьи.</p>	
<p>Параноидные состояния, сильное возбуждение или ночная активность Беспокойное поведение пациента, в частности параноидный бред или другие симптомы психоза</p>	<p>В этом случае также предпочтительны немедикаментозные методы, в частности нужно постараться успокоить больного. Если пациент ведет себя беспокойно, после тщательной оценки психиатром природы симптомов можно назначить, например, низкие дозы кветиапина (12,5 мг/сут). При лечении нейролептиками требуется повышенное внимание из-за риска падений.</p>	

19. Тактика при кашле или затрудненном дыхании

Кашель и затрудненное дыхание могут быть вызваны часто наблюдающимися при ВИЧ/СПИДе оппортунистическими инфекциями, а также синдромом восстановления иммунитета (обычно развивается в первые два–три месяца АРТ). Подробнее в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*», раздел «Воспалительный синдром восстановления иммунитета»).

Таблица 24.	ТАКТИКА ПРИ КАШЛЕ И ЗАТРУДНЕННОМ ДЫХАНИИ	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому
Одышка с бронхоспазмом	<p>Ингаляция кислорода через маску, если возможно.</p> <p><i>Лечение бронхоспазма</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ингаляции бронходилататора с помощью дозированного ингалятора через буферную насадку или маску или, если есть возможность, через распылитель. Продолжать лечение бронходилататорами, пока пациент способен ими пользоваться. Отменить, если дыхание поверхностное или очень затрудненное. • Преднизолон 1 мг/кг/сут (обычно 60 мг 1 раз в сутки утром); для оценки эффекта подождать неделю, дозу снижать постепенно, по 10 мг в неделю. 	<p><i>Простой кашель</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Домашние средства: мед, лимон, паровые ингаляции (например, с настойкой эвкалипта) • Если появился кашель с мокротой, который сохраняется больше 2 недель, возможен ТБ. Следует получить направление на трехкратное исследование мокроты на <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. <p>Дополнительно к назначенному лечению</p> <ul style="list-style-type: none"> • Помочь пациенту принять позу, в которой ему легче дышать (обычно сидя). • Некоторым пациентам легче дышать, сидя с небольшим наклоном вперед, положив руки на стол. • Подложить под спину пациента подушки. • Обеспечить доступ свежего воздуха: открыть окно. • Обмахивать пациента. • При густой мокроте чаще давать больному питье (это улучшает отхождение мокроты).
Сердечная недостаточность или избыток жидкости	<p>Фуросемид 40–160 мг/сут в один или несколько приемов до облегчения симптомов (следить за диурезом)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечить доступ свежего воздуха: открыть окно. • Обмахивать пациента. • При густой мокроте чаще давать больному питье (это улучшает отхождение мокроты).
Кашель с густой мокротой	<ul style="list-style-type: none"> • Ингаляции физиологического раствора. • Если мокроты отходит более 30 мл в сутки, можно применять дыхательную методику (кашель с открытой голосовой щелью) и постуральный дренаж. • Аспирацию мокроты из трахеи лучше не проводить, так как она тяжело переносится больными. 	<p><i>Правила безопасности обращения с мокротой</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Обращаться с мокротой осторожно, чтобы избежать распространения инфекции. • Для отхаркивания мокроты дать пациенту банку с крышкой. • Выливать содержимое банки в унитаз, после чего мыть ее дезинфицирующими средствами, либо обливать кипятком.
Обильная водянистая мокрота	<p>Гиосцин (М-холиноблокатор) 10 мг каждые 8 часов</p>	<p><i>Для оптимального использования функционального резерва легких:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Рассчитывать нагрузку, учитывая одышку. • Избегать скопления людей в комнате больного, не курить и не готовить пищу около него.
Плевральный выпот (саркома Капоши, пневмония и др. причины)	<p>Сделать плевральную пункцию, если возможно (см. Протокол 2 «<i>Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа</i>»).</p>	<p><i>Для оптимального использования функционального резерва легких:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Рассчитывать нагрузку, учитывая одышку. • Избегать скопления людей в комнате больного, не курить и не готовить пищу около него.
Сухой кашель	<p>Кодеин 5–10 мг 4 раза в сутки, если не помогает – морфин внутрь (2,5–5 мг) столько времени, сколько потребуется (попробовать снизить дозу через неделю).</p>	<p><i>Для оптимального использования функционального резерва легких:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Рассчитывать нагрузку, учитывая одышку. • Избегать скопления людей в комнате больного, не курить и не готовить пищу около него.
Вновь появившийся кашель с мокротой, который сохраняется более 2 недель Туберкулез	<ul style="list-style-type: none"> • Направить 3 образца мокроты для исследования на кислотоустойчивые бактерии. • См. Протокол 4 «<i>Туберкулез и ВИЧ-инфекция: диагностика и лечение сочетанной инфекции</i>». • Продолжать лечение для предупреждения распространения инфекции. 	<p><i>Для оптимального использования функционального резерва легких:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Рассчитывать нагрузку, учитывая одышку. • Избегать скопления людей в комнате больного, не курить и не готовить пищу около него.
Одышка у больных в терминальном состоянии	<ul style="list-style-type: none"> • Морфин/трамадол внутрь в малой дозе. • Если пациент не получает морфин внутрь для обезболивания, назначить 2,5 мг каждые 6 часов; если эффекта нет, постепенно повышать дозу, ориентируясь на клинические показатели; лечить боль и тревожность. • Если пациент уже получает морфин внутрь, постепенно повысить дозу на 25%. 	<p><i>Для оптимального использования функционального резерва легких:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Рассчитывать нагрузку, учитывая одышку. • Избегать скопления людей в комнате больного, не курить и не готовить пищу около него.

20. Профилактика скованности и контрактур

Таблица 25.		Профилактика скованности и контрактур	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Скованность и контрактуры Мышечные спазмы	<p>Диазепам 5–10 мг 2–3 раза в сутки</p> <p>Тетразепам 50 мг/сут, до 200 мг/сут в 2 приема.</p> <p>Баклофен - начинать с 5 мг 3 раза в сутки, повышать дозу каждые 3 дня до 25 мг 3 раза в сутки.</p>	<p>Не ограничивайте двигательную активность пациента, поощряйте его желание двигаться.</p> <p>Если пациент неподвижен, выполняйте простой комплекс упражнений на амплитуду движений не менее 2 раз в день:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чтобы не повредить сустав, при выполнении движений держите конечность выше и ниже сустава и поддерживайте ее. • Сгибайте, выпрямляйте и делайте другие движения в суставах, которые можно сделать без усилия. Будьте осторожны и выполняйте движения медленно, не причиняя боли. • Растягивайте суставы, прикладывая равномерное усилие и удерживая их, как указано выше. • Заведите руки больного за голову и поднимите его ноги на 90 градусов – предложите пациенту сначала самому поднять ноги, насколько он сможет, а затем помогите ему. <p>Регулярно делайте пациенту массаж.</p>	

21. Тактика при выделениях из влагалища, вызванных раком шейки матки

Таблица 26.		Тактика при выделениях из влагалища при раке шейки матки	
Клиническая ситуация	Лечение и дозы (для взрослых)	Рекомендации по уходу на дому	
Выделения из влагалища, вызванные раком шейки матки	Метронидазол , влагалищные таблетки 100 мг, 1 раз в сутки	<p>Обеспечить ежедневную гигиену.</p> <p>Можно 2 раза в день использовать сидячие ванны с добавлением в воду щепотки соли.</p>	

22. Лекарственные взаимодействия

Существует ряд причин, по которым ряд препаратов, используемых для паллиативной помощи, не рекомендуется назначать с АРВ-препаратами из-за лекарственных взаимодействий. Например, при приеме более сильнодействующих ИП (ритонавир, индинавир) или ННИОТ (невирапин, эфавиренз) следует избегать назначения триазолама, мидазолама, терфенадина, астемизола и препаратов зверобоя, так как печеночный метаболизм этих препаратов меняется из-за воздействия на цитохром P450 (36–40). Большинство других препаратов, в частности бензодиазепины длительного действия, противосудорожные средства и трициклические антидепрессанты, можно использовать при условии тщательного наблюдения за пациентом (для выявления признаков недостаточной дозировки или передозировки) и мониторинге сывороточной концентрации препаратов в тех случаях когда это доступно и может дать дополнительную информацию.

V. Уход за умирающими: специальные рекомендации

Членам семьи, теряющим близкого человека, будет значительно легче, если они заранее будут знать, какие медицинские, эмоциональные и духовные перемены происходят с умирающими в последние месяцы жизни. Медицинские работники могут многое сделать для членов семьи и других лиц, осуществляющих уход за больным, если расскажут им об этих переменах. В конце этого раздела в таблице 27 приведены основные изменения в состоянии больных в последние месяцы, недели, дни и часы жизни и рекомендации для близких. Ниже приведены также рекомендации для медицинских работников.

1. Приготовления к смерти

- Постарайтесь наладить общение между членами семьи и больным. Такое общение полезно для выявления страхов и опасений, которые испытывают как члены семьи, так и больной.
- Поговорите с больным о болезни; важно, чтобы он понимал происходящее и знал прогноз.
- Обсудите вопросы, беспокоящие больного, например, опеку над детьми, плату за их обучение, источники поддержки для семьи, старые ссоры, расходы на похороны.
- Расскажите больному о том, что его любят, и о нем будут помнить.
- Поговорите о смерти, если больной этого хочет. Возможно, больной пережил смерть кого-то, кто испытывал перед смертью страдания, и боится испытать такие же.
- Убедитесь, что больному помогают справиться с чувством вины или сожаления.
- Для удовлетворения духовных потребностей больного свяжитесь с его духовным наставником или религиозными организациями по его выбору (если он высказывает такое желание).

2. Участие

- Будьте рядом, проявляйте участие.
- Посещайте больного регулярно, держите за руку, слушайте, говорите.

3. Уход

Обеспечьте больному комфорт:

- смачивайте губы, рот, глаза;
- следите, чтобы белье всегда было чистым и сухим;
- лечите боль и лихорадку (при необходимости давайте препараты по часам);
- устраняйте другие симптомы, используйте симптоматические средства;
- кормите и поите больного понемногу, так часто, как требуется;
- поддерживайте физический контакт.

4. Реакция на утрату

После смерти пациента важно помочь его близким перенести утрату. Утрата, связанная с потерей члена семьи, умершего от ВИЧ-инфекции, может быть особенно тяжелой по нескольким причинам:

- ВИЧ-инфицированные умирают в относительно молодом возрасте, поэтому для близких эта утрата еще тяжелее;
- родственники сталкиваются не только с потерей любимого человека, но и близкой или отдаленной перспективой финансовых и социальных проблем;
- с горем труднее справиться из-за «порочащего» характера болезни;
- возможно, что другие члены семьи уже умерли от ВИЧ/СПИДа, или члены семьи тоже инфицированы и могут умереть от ВИЧ/СПИДа.

Все это требует от профессионалов, оказывающих помощь при ВИЧ/СПИДе, участия и внимания, необходимых близким умершего и сиротам для того, чтобы справиться с горем и многочисленными лишениями, связанными с ВИЧ/СПИДом, которые часто обрушиваются на семьи.

Таблица 27. Основные изменения в состоянии больных в конце жизни и рекомендации для членов семьи и лиц, осуществляющих уход				
Тип изменений	Последние месяцы жизни	Последние недели жизни	Последние дни жизни	Последние 24–48 часа жизни
<i>Изменения при приближении смерти</i>				
Медицинские	<ul style="list-style-type: none"> Усиливается слабость Удлиняется сон Снижается аппетит Усиливается боль или другие симптомы 	<ul style="list-style-type: none"> Удлиняется время пребывания в постели Бессонница Снижается интерес к пище и питью Нарастает слабость Затрудняется ходьба 	<ul style="list-style-type: none"> Недержание мочи и кала Бодрствование ночью, сон днем Потливость Спутанность сознания Нарушения интеллекта Бледность Нарушения дыхания 	<ul style="list-style-type: none"> Сонливость Беспокойство Возбуждение Постепенная или внезапная потеря сознания Нарастающее изменение цвета кожных покровов Периодическое дыхание Клокочущее дыхание Стоны Делирий
Эмоциональные	<ul style="list-style-type: none"> Увеличивается потребность в близком общении, разговоре, физическом контакте Социальное отдаление Усиливается печаль, плаксивость Стремление к близкому общению, выражению любви 	<ul style="list-style-type: none"> Желание говорить об организации похорон Периоды выражения сильных эмоций «Торги» Воспоминания пережитого, обсуждение прошедших событий Подбадривание близких Страх засыпания 	<ul style="list-style-type: none"> Успокоение Повышение общительности Признаки ухода из жизни, слова прощания Усиление тревожности 	<ul style="list-style-type: none"> Больной может не откликаться или почти не откликаться. Спутанность сознания, делирий, неспособность ясно выражать эмоции
Духовные	<ul style="list-style-type: none"> Повышение интереса к духовным вопросам Молитва Желание общения с духовным, религиозным наставником Обращение к вере 	<ul style="list-style-type: none"> Представление образов умерших близких Укрепление веры в Бога Периоды ухода в себя 	<ul style="list-style-type: none"> Прояснение мыслей и эмоций Умиротворение и переосмысление 	<ul style="list-style-type: none"> Постижение других измерений жизни Умиротворение Глубокий мирный сон

<i>Рекомендации для членов семьи и других лиц, ухаживающих за больным</i>				
Тип изменений	Последние месяцы жизни	Последние недели жизни	Последние дни жизни	Последние 24–48 часа жизни
<i>Рекомендации для членов семьи и других лиц, ухаживающих за больными</i>				
Для всех изменений	<ul style="list-style-type: none"> • Позволить больному выбирать ту еду, которая ему нравится. • Уговаривать пить и принимать пищу, но не заставлять и не настаивать. • Помогать передвигаться. • Помочь создать удобную и безопасную обстановку. • Тесно сотрудничать с медицинской бригадой, сообщать о новых симптомах и нарастании имеющихся. • Оказывать моральную поддержку, слушать. • Не стараться отрицать болезнь, не говорить что «все будет хорошо». • Позволить больному плакать и выражать эмоции. • Не стараться скрыть печаль. • Молиться вместе с больным, если возможно. • Помочь наладить общение с духовным наставником. 	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживать желание больного отдыхать, когда он нуждается в отдыхе. • Сообщать медработникам об усилении боли и других симптомов. • Замечать любые изменения сна, питания и т.п. • Поддерживать желание больного обсуждать вопросы, связанные с уходом из жизни. • Ограничить посещения, чтобы больной мог отдохнуть. • Дать возможность говорить о пережитом, вспоминать. • Обеспечить физический контакт: массировать спину, стопы. • Говорить о любви, прощении. • Если больной боится темноты, оставлять свет в комнате. • Часто говорить, что близкие постоянно будут рядом с ним. • Вместе обсуждать духовные вопросы. 	<ul style="list-style-type: none"> • Заботиться о том, чтобы кровать/одежда больного была чистой и сухой. • У лежачих больных часто менять положение. • Предлагать напитки и еду, но не настаивать. • Следить за уровнем сознания; прежде, чем кормить, убедиться, что больной может глотать. • Поддерживать физический контакт. • Смачивать губы кусочками льда или влажным тампоном. • Продолжать разговаривать с больным, включать его любимую им успокаивающую музыку. • Члены семьи могут по очереди дежурить у постели больного. • При необходимости напоминать ухаживающим за больным о еде и отдыхе. • Молиться вместе с больным. 	<ul style="list-style-type: none"> • Если нужно, прикладывать теплые или холодные компрессы, если у больного озноб или жар. • Разговаривать с больным (даже, если он не отвечает). • Сообщать медработникам об изменениях дыхания (члены семьи должны знать, что перед смертью возможны нарушения дыхания). • Сообщить медработникам о признаках страдания (гримаса боли). • Давать лекарства по необходимости или как предписано. • Разговаривать с больным, выражать эмоции. • Вербально и невербально поддерживать больного. • Проститься и позволить больному умереть. • Заверить больного, что его будут любить и помнить. • Сказать о любви и прощении. • Участвовать в поддерживающих ритуалах.

Примечание: Здесь перечислены симптомы и изменения, которые могут появиться при приближении смерти, а также рекомендации для близких больного. Терминальная стадия болезни может протекать по-разному, и у больного могут появиться не все симптомы из перечисленных. По мере приближения смерти на каждом этапе могут также появиться некоторые или все симптомы, указанные для предыдущих этапов.

Источник: *Selwyn & Rivard, 2003 (41).*

VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг по паллиативной помощи. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Сбор данных необходимо проводить регулярно (например раз в месяц, квартал или полугодие):

- число пациентов с ВИЧ/СПИДом, нуждающихся в паллиативной помощи;³
- число пациентов с ВИЧ/СПИДом, получающих паллиативную помощь;
- число пациентов с ВИЧ/СПИДом, получающих какие-либо обезболивание;
- число пациентов с ВИЧ/СПИДом, получающих обезболивание наркотическими (опиоидными) анальгетиками.

³ Подразумеваются пациенты, у которых есть симптомы, описанные в данном протоколе.

Приложение 1. Эквивалентные дозы различных наркотических (опиоидных) анальгетиков

Таблица 28. Эквивалентные дозы наркотических (опиоидных) анальгетиков		
Агонист опиоидных рецепторов	Примерные эквивалентные дозы	
	Внутрь	Парентерально
Морфин	30 мг каждые 3–4 часа	10 мг каждые 3–4 часа
Гидроморфон	7,5 мг каждые 3–4 часа	1,5 мг каждые 3–4 часа
Метадон	15 мг каждые 6–8 часа	10 мг каждые 6–8 часа
Фентанил	25 мкг (накожно) ^а каждые 72 часа	0,01 мг
Гидрокодон ^б	30 мг каждые 3–4 часа	—
Оксикодон ^б	30 мг каждые 3–4 часа	—
Кодеин ^б	180–200 мг каждые 3–4 часа	130 мг каждые 3–4 часа

^а Не назначают пациентам, ранее не получавшим опиоидов.

^б Выпускается в виде комбинированного препарата с парацетамолом или аспирином.

Источник: Jasox et al., 1994 (32).

Библиография

1. World Health Organization. *Cancer Pain Relief and Palliative Care, Report of a WHO Expert Committee*. Geneva: World Health Organization, 1990.
2. Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd Ed. New York: Oxford University Press, 2003.
3. World Health Organization. *Palliative Care: symptom management and end-of-life care*; Integrated Management of Adolescent and Adult Illness; January 2004.
4. Davies E, Higginson IJ, eds. *The Solid Facts: Palliative Care*. Copenhagen: World Health Organization 2004. (Accessed 5 July 2006 <http://www.euro.who.int/document/E82931.pdf>)
5. World Health Organization. WHO definition of palliative care. (Accessed 5 July 2006 <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>)
6. Foley KM, Aulino F, Stjernsward J. "Palliative Care in Resource-Poor Settings." *A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS*, 2003 ed. O'Neill JF, Selwyn, Schietinger H. 387-407. Washington, DC: Health Resources and Services Administration. (Accessed July 5 2006 <http://www.hrsa.gov/tools/palliative/chap19.html>)
7. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR*, 1987; 36:S1-S16.
8. Centers for Disease Control. Perspectives in Disease Prevention and Health Promotion Update: Universal Precautions for Prevention of Transmission of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, and Other Bloodborne Pathogens in Health-Care Settings. *MMWR*, 1988, 37:377-388.
9. LaRue F, Fontaine A, Colleau SM. Underestimation and undertreatment of pain in HIV disease: multicentre study. *British Medical Journal*, 1997, 314:23-28.
10. Breitbart W et al. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1996; 65:243-249.
11. Breitbart W et al. Fatigue in ambulatory AIDS patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1998, 15:159-167.
12. Wood CGA, Whittet S, Bradbeer CS. ABC of palliative care: HIV infection and AIDS. *British Medical Journal*, 1997, 315:1433-1436.
13. Moss V. Palliative care in advanced HIV disease: Presentation, problems, and palliation. *AIDS*, 1990, 4(Suppl):S235-S242.
14. Fontaine A, Larue F, Lassauniere JM. Physicians; recognition of the symptoms experienced by HIV patients: how reliable? *Journal of Pain and Symptom Management*, 1999 Oct, 18:263-270.
15. Fantoni M et al. Multicentre study on the prevalence of symptoms and symptomatic treatment in HIV infection. *Journal of Palliative Care*, 1997, 13(2):9-13.
16. Vogl D et al. Symptom prevalence, characteristics, and distress in AIDS outpatients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1998, 18:253-262.
17. Kelleher P, Cox S, McKeogh M. HIV infection: the spectrum of symptoms and disease in male and female patients attending a London hospice. *Palliative Medicine*, 1997, (11):152-158.
18. Selwyn PA et al. Palliative care for AIDS at a large urban teaching hospital: program description and preliminary outcomes. *Innovations in End-of-Life Care*, 2002, 4 (accessed July 5 2006 <http://www2.edc.org/lastacts/archives/archivesMay02/featureinn.asp>) (Reprinted in *J Palliative Medicine* 2003; 6: 461-74.)
19. Breitbart W et al. Pain in ambulatory AIDS patients I: Pain characteristics and medical correlates. *Pain*, 1996, 68:315-21.
20. Frich LM, Borgbjerg FM. Pain and pain treatment in AIDS patients: A longitudinal study. *Journal of Pain Symptom Management*, 2000, 19:339-47.
21. Hewitt D et al. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain*, 1997, 70:117-23.
22. Rosenfeld B et al. Pain in ambulatory AIDS patients II: Impact of pain on psychological functioning and quality of life. *Pain*, 1996, Dec; 68(2-3):323-8.
23. Evers S et al. The impact of HIV on primary headache. Unexpected findings from retrospective, cross-sectional, and prospective analyses. *Pain*, 2000, 85:191-200.

24. Breitbart W. "Pain." *A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS*, 2003, ed. O'Neill JF, Selwyn P, Schietinger H. 85 -122. Washington, DC: Health Resources and Services Administration. <http://www.hab.hrsa.gov/tools/palliative/chap4.html> Accessed July 5, 2006.
25. Payne R, Gonzales G. Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases. In : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 2nd Ed. Oxford, New York, Tokyo; Oxford University Press. 1998: 299-310.
26. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology*, 1988, 38:794-796.
27. Maschke M et al. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69:376-80.
28. Schifitto G et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1764-8.
29. Wulff EA, Wang AK, Simpson DM. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs*, 2000, 59(6):1251-1260.
30. Rachlis AR. Neurologic manifestations of HIV infection. Using imaging studies and antiviral therapy effectively. *Postgrad Med*, 1998, 103(3):147-161.
31. Simpson DM. Selected peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, 2002, 8 Suppl 2:33-41.
32. Jacox A et al. *Management of Cancer Pain: Clinical Practice Guideline No. 9*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
33. Acute Pain Management Guideline Panel. *Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research 1992.
34. Selwyn PA, Forstein M. Comprehensive care for late-stage HIV/AIDS: Overcoming the false dichotomy of "curative" vs. "palliative" care. *JAMA*, 2003, 290:806-14.
35. Yun LWH et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005 June, 38(4):432-8.
36. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Department of Health and Human Services (DHHS). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. May 4 2006. (Accessed July 5 2006 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>)
37. Piscitelli SC, Gallicano KD. Drug therapy: interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344:984-996.
38. Edmunds-Ogbuokiri J. Pharmacologic interactions of clinical significance. In O'Neill J; Selwyn PA, eds. *A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS*. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, 2003. (Accessed July 5 2006 <http://www.hab.hrsa.gov/tools/palliative/chap27.html>)
39. Database Antiretroviral Drug Interactions. Available at: <http://www.hivinsite.com/InSite.jsp?page=ar-00-02>
40. HIV-Drug Interactions website. Available at: <http://www.hiv-druginteractions.org/>
41. Selwyn PA, Rivard M. "Overview of clinical issues". In O'Neill J, Selwyn PA, Schietinger, H, Eds. *A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS*. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, 2003. (Accessed July 5 2006 <http://www.hab.hrsa.gov/tools/palliative/chap2.html>)



ЕВРОПА

4

4 Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Эпидемиология туберкулеза, коинфекции ТБ/ВИЧ и взаимное влияние	
ТБ и ВИЧ-инфекции	143
1. Эпидемиология ТБ.....	143
2. Эпидемиология коинфекции ТБ/ВИЧ	143
3. ТБ и ВИЧ-инфекция: взаимное влияние	144
3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на развитие активного ТБ	144
3.2. Влияние ВИЧ-инфекции на передачу ТБ.....	144
3.3. Влияние ВИЧ-инфекции на клинические проявления ТБ	144
3.4. Влияние ТБ на заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции	145
II. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков	146
1. Оценка риска и диагностика ТБ у ЛЖВ	146
2. Оценка риска и диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов с ТБ.....	147
III. Тактика ведения взрослых и подростков с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией	148
1. Ведение пациентов с коинфекцией <i>M. tuberculosis</i> и ВИЧ	148
2. Ведение ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТБ	148
2.1. Противотуберкулезная терапия	148
2.2. Начало АРТ.....	149
2.3. Схемы ВААРТ первого ряда.....	150
2.3.1. Особенности применения схем первого ряда	151
2.3.2. Неэффективность лечения	151
2.4. Схемы ВААРТ второго ряда	151
2.4.1. Особенности применения схем второго ряда	151
2.5. Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных и АРВ-препаратов: тактика ведения пациентов.....	152
2.6. Первичная профилактика котримоксазолом	152
3. Тактика ведения пациентов с ТБ/ВИЧ в особых случаях	153
3.1. Почечная недостаточность	153
3.2. Заболевания печени.....	153
3.3. Женщины детородного возраста	154
3.4. Беременные женщины	154
3.5. Потребители инъекционных наркотиков	154
4. Наблюдение за пациентами с коинфекцией ТБ/ВИЧ.....	155
4.1. Контроль противотуберкулезной терапии	155
4.2. Контроль АРТ.....	155
4.3. Соблюдение режима лечения противотуберкулезными и АРВ-препаратами	157
IV. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей	158
1. Диагностика ТБ у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей.....	158
2. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей с активным ТБ	159
V. Тактика лечения детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.....	160
1. Лечение ТБ	160
2. Лечение ВИЧ/СПИДа	160
2.1. Начало АРТ	160
2.2. Рекомендованные схемы ВААРТ	161

2.3. Основные рекомендации по АРВ-препаратам	161
2.4. Первичная профилактика котримоксазолом.....	161
3. Наблюдение за детьми с коинфекцией ТБ/ВИЧ.....	161
VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	162
Приложение 1. Дозы и лекарственные формы противотуберкулезных препаратов для взрослых, подростков и детей	163
Приложение 2. Дозы и лекарственные формы АРВ-препаратов для взрослых и подростков	164
Библиография.....	166

I. Эпидемиология туберкулеза, коинфекции ТБ/ВИЧ и взаимное влияние ТБ и ВИЧ-инфекции

1. Эпидемиология туберкулеза

Туберкулез (ТБ) в странах Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – серьезная проблема общественного здравоохранения. По последним оценкам ВОЗ, в 2004 г. здесь было зарегистрировано более 445 000 новых случаев ТБ и более 69 000 связанных с ТБ смертей. Средняя заболеваемость ТБ по региону составляет 50 случаев на 100 000 населения, однако сильно варьирует в разных странах – от 2 на 100 000 в Монако до 177 на 100 000 в Таджикистане. Заболеваемость в целом по субрегионам составляет (на 100 000 населения): 12 случаев в странах Западной Европы, 27 случаев в Центральной Европе и 96 случаев в Восточной Европе. Российская Федерация занимает 12-е место среди 22 стран мира с наибольшей распространенностью ТБ (1, 2).

Как отмечено выше, в странах Восточной Европы наблюдается самый высокий уровень заболеваемости ТБ, что связано в основном с экономическим спадом и недостаточными усилиями системы общественного здравоохранения. Сложившаяся ситуация требует расширения и укрепления борьбы с этим заболеванием в соответствии с международными рекомендациями. В странах Западной Европы также существуют сложившаяся ТБ, особенно в крупных городах; это связано с притоком иммигрантов из стран с высокой распространенностью ТБ (3, 4).

Европейский регион занимает первое место в мире по распространенности полирезистентного ТБ. Здесь расположены 7 из 9 стран мира, где доля случаев полирезистентного ТБ среди новых случаев ТБ составляет >6,5% (Израиль, Казахстан, Латвия, Литва, Российская Федерация, Узбекистан и Эстония), а также 5 из 9 стран мира, где распространенность полирезистентного ТБ среди ранее леченых пациентов составляет >30% (Казахстан, Литва, Российская Федерация, Узбекистан и Эстония) (5).

Распространенность ТБ выше среди заключенных, чем в других группах населения. В среднем по Европейскому региону на 100 000 населения приходится 100 заключенных; в странах Восточной Европы этот показатель выше. Например, в Российской Федерации в 2003 г. он составил около 600 человек на 100 000 населения (6). В 2003 г. больше 7% новых случаев ТБ, о которых сообщалось в Европейское бюро ВОЗ, было зарегистрировано в тюрьмах; в разных странах этот показатель широко варьирует (от 0,1 до 30,4%) (7–10).

2. Эпидемиология коинфекции ТБ/ВИЧ

В Восточной Европе эпидемии ТБ и ВИЧ/СПИДа развиваются независимо друг от друга, и у подавляющего большинства больных ТБ заболевание не сопровождается иммуносупрессией, характерной для пациентов с ВИЧ-инфекцией. Риск ТБ у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), выше в тех регионах, где выше его распространенность. По сообщениям из стран Западной и Восточной Европы, в 2004 г. ТБ являлся наиболее частым СПИД-индикаторным заболеванием: он был обнаружен у 24 и 56% пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в странах Западной и Восточной Европы соответственно (11, 12). К сожалению, наши сведения о реальном распространении коинфекции ТБ/ВИЧ ограничены из-за недостатка данных эпиднадзора. Ожидается, что в Восточной Европе зарегистрированный недавно значительный рост распространенности ВИЧ-инфекции и высокая распространенность ТБ приведет в ближайшие несколько лет к стремительному росту числа пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ (12–14).

Пребывание в местах заключения повышает риск заражения ТБ и ВИЧ-инфекцией. Это обусловлено факторами окружающей среды и неполноценным питанием. Тюремные условия повышают подверженность и уязвимость заключенных в отношении этих инфекций и способствуют более рискованному поведению. Скученность, пребывание в закрытых помещениях, плохая вентиляция, плохое освещение и длительный контакт с больным ТБ облегчают передачу этой инфекции воздушно-капельным путем. Распространенное в тюрьмах поведение – небезопасные способы введения инъекционных наркотиков, нанесение татуировок, незащищенные половые контакты – существенно повышает риск заражения ВИЧ, а также гепатитами В и С (15).

3. ТБ и ВИЧ-инфекция: взаимное влияние

3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на развитие активного ТБ

ВИЧ-инфекция способствует переходу инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, в активный ТБ как у лиц, инфицированных недавно, так и у лиц с латентной инфекцией. Несомненно, ВИЧ-инфекция является наиболее серьезным из известных факторов риска активации латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis*. Для ВИЧ-инфицированных лиц с коинфекцией *M. tuberculosis* риск развития активного ТБ составляет 5–10% в год, тогда как для людей, не инфицированных ВИЧ, риск равен 5–10% на протяжении всей жизни. Совершенно очевидно, что такое различие обусловлено иммунодефицитом, вызванным ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция также повышает частоту рецидивов ТБ, которая может быть связана с эндогенной реактивацией или с экзогенной реинфекцией (16, 17).

3.2. Влияние ВИЧ-инфекции на передачу ТБ

ТБ является одной из самых распространенных оппортунистических инфекций (ОИ) у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в регионах с его высокой распространенностью. ВИЧ-инфекция резко повышает число больных ТБ, что, в свою очередь, повышает риск заражения ТБ от членов семьи (наибольший риск передачи ТБ наблюдается при бытовых контактах в домашних хозяйствах, особенно это касается детей и ВИЧ-инфицированных партнеров) и в сообществах (рабочие места, школы, больницы). В больницах существует риск внутрибольничного распространения ТБ и заражения как пациентов (с коинфекцией ВИЧ и без нее), так и медицинского персонала. Кроме того, если пациенты не обеспечены эффективной и непрерывной противотуберкулезной терапией, это ведет к повышению распространения полирезистентного ТБ (18–20).

3.3. Влияние ВИЧ-инфекции на клинические проявления ТБ

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции уровень лимфоцитов CD4 падает примерно на 50–80/мкл в год, что неуклонно снижает способность иммунной системы сдерживать размножение и диссеминацию *Mycobacterium tuberculosis* в организме.

Самой частой формой ТБ, особенно у взрослых, остается ТБ легких (ТБЛ), но его проявления в значительной степени зависят от степени иммунодефицита. Клиническая картина, результаты бактериологического исследования мокроты и данные рентгеноскопии легких часто отличаются на ранней (CD4 >350/мкл) и на поздней (<200/мкл) стадиях ВИЧ-инфекции. Клинические проявления ТБ на ранней стадии ВИЧ-инфекции сходны с проявлениями вторичного ТБ у не инфицированных ВИЧ пациентов, а именно: положительные результаты исследования мокроты (двукратное обнаружение в мазках кислотоустойчивых бактерий или сочетание положительного результата однократного исследования мокроты с характерными рентгенологическими изменениями), а также частое обнаружение каверн в легких. Клиническая картина ТБ на поздней стадии ВИЧ-инфекции, напротив, больше напоминает первичный ТБ: характерно отсутствие микобактерий в мокроте, а при рентгеноскопии чаще всего обнаруживаются инфильтративные изменения, а не каверны (21–23). При тяжелом иммунодефици-

те частота внелегочного ТБ повышается как у взрослых, так и у детей. Диссеминированный ТБ трудно диагностировать, поэтому при этой форме ТБ нередки диагностические ошибки и посмертное выявление.

3.4. Влияние ТБ на заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции

Активный ТБ сам по себе вызывает некоторое снижение иммунитета. В странах, где эпидемии ТБ и ВИЧ/СПИДа протекают независимо друг от друга, ТБ не всегда является признаком тяжелого поражения иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Это объясняется тем, что заражение ТБ может произойти до заражения ВИЧ-инфекцией или на ее ранних стадиях, то есть до развития тяжелого иммунодефицита. При активном ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов обычно наблюдается обострение иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, что облегчает развитие других ОИ, в первую очередь, пневмоцистной пневмонии (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*, бывшая *P. carinii*), кандидозного эзофагита и криптококкового менингита. Любая из этих инфекций может иметь летальный исход. В этих случаях ТБ является косвенной причиной смерти (24).

Кроме того, согласно многочисленным данным, ТБ является непосредственной причиной смерти в среднем у 30% пациентов с ВИЧ-инфекцией (22, 23, 25). Это подчеркивает необходимость раннего выявления и лечения ТБ у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно у пациентов с уровнем CD4, указывающим на тяжелый иммунодефицит.

II. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

У всех ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо оценить факторы риска наличия или заражения ТБ так же, как всем больным ТБ необходимо предложить тестирование на ВИЧ и консультирование. Это обусловлено следующими причинами:

- у ВИЧ-инфицированных пациентов повышен риск наличия или развития активного ТБ, который является одной из основных ОИ, приводящих к смерти ЛЖВ;
- ВИЧ-инфекция влияет на клиническое прогрессирование ТБ и его лечение;
- ТБ влияет на клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции и ее лечение;
- ТБ может быть маркером поздних стадий ВИЧ-инфекции.

1. Оценка риска и диагностика ТБ у ЛЖВ

При оценке риска ТБ у ЛЖВ особое внимание следует уделять:

- лицам с симптомами поражения органов дыхания;
- лицам, проживающим с больными ТБЛ;
- лицам, у которых имеются другие факторы риска и повышенная уязвимость (например, потребители инъекционных наркотиков (ПИН), злоупотребляющие алкоголем, заключенные).

Первичная оценка наличия ТБ должна включать:

- сбор анамнеза о контактах (индивидуальные и членов домохозяйств);
- сбор анамнеза, касающегося подозрительных симптомов (особенно необъяснимого кашля на протяжении более 2 недель).

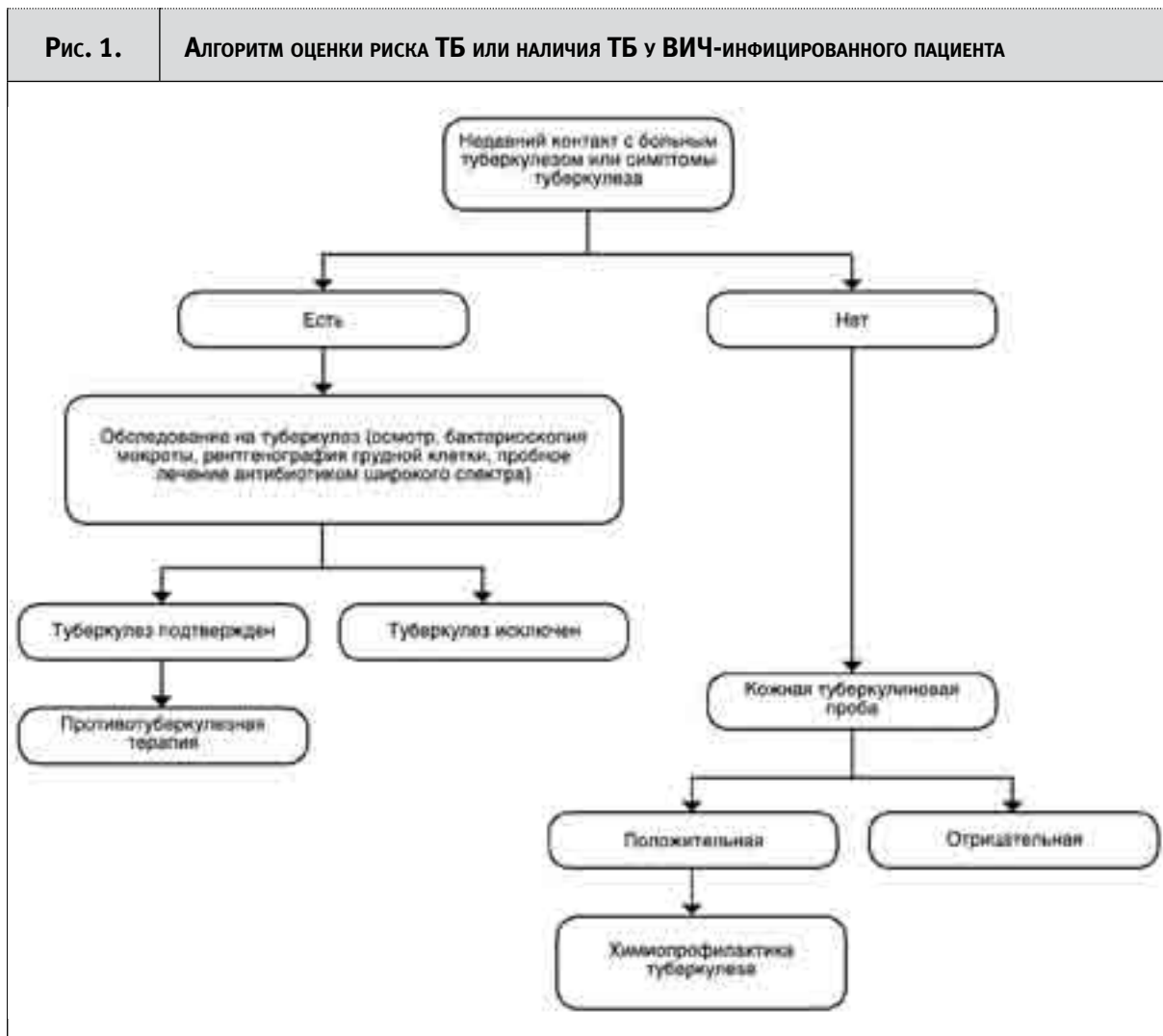
Если у ВИЧ-инфицированного пациента не выявлено риска ТБ (отсутствие недавних контактов или клинических симптомов), проводят кожную туберкулиновую пробу¹ для выявления любой латентной формы инфекции, которая может прогрессировать в активный ТБ из-за вызванного ВИЧ-инфекцией иммунодефицита (см. рис. 1 ниже).

Положительная туберкулиновая проба указывает на инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* в прошлом или недавно, что является условием для начала профилактического лечения ТБ. Отрицательная туберкулиновая проба у ЛЖВ обычно свидетельствует об отсутствии риска ТБ (за исключения пациентов с тяжелым иммунодефицитом).

Если у ВИЧ-инфицированного пациента имеются клинические симптомы, указывающие на ТБЛ или внелегочный ТБ, либо выявлен недавний контакт с больным ТБ, необходимо провести обследование на активный ТБ. Для исключения активного ТБ проводят тщательный осмотр пациента, бактериоскопию и посев мокроты, а также рентгенологическое исследование. При обнаружении инфильтративных изменений на рентгенограмме легких может возникнуть необходимость в пробном противотуберкулезном лечении антибиотиками широкого спектра действия для дифференциальной диагностики ТБ и неспецифического воспалительного процесса в легких. Если можно исключить активный ТБ, то проводят кожную туберкулиновую пробу для выявления латентной туберкулезной инфекции.

¹ Туберкулин представляет собой очищенный комплекс белков, выделенных из культуры *Mycobacterium tuberculosis*. В ответ на внутрикожное введение туберкулина у лиц, инфицированных *M. tuberculosis*, через 24–48 часов развивается местная реакция в виде папулы. У ВИЧ-инфицированных лиц проба обычно считается положительной, если диаметр папулы превышает 5 мм. Этот результат лишь означает, что обследуемый был в какой-то период своей жизни инфицирован *M. tuberculosis* (15, 17).

Если у ВИЧ-инфицированного человека обнаружен активный ТБ, проводят противотуберкулезную терапию по схемам, описанным в разделе III ниже.



2. Оценка риска и диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов с ТБ

Тестирование на ВИЧ и консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции в обязательном порядке должно быть предложено во всех учреждениях, которые имеют дело с больными активным ТБ. Медицинские работники должны объяснить цели тестирования и значение его результатов для выбора лечения. Пациент имеет право отказаться от тестирования. Первичная оценка ВИЧ-статуса должна включать следующие этапы:

- дотестовое консультирование;
- серологические тесты (обычно иммуноферментный анализ (ИФА) и/или другой экспресс-тест) и иммуноблоттинг для подтверждения результата;
- послетестовое консультирование, в которое независимо от результатов тестирования должны входить рекомендации по снижению рискованного поведения.

Если обнаружена ВИЧ-инфекция, требуется дополнительное обследование, от результатов которого будет зависеть тактика лечения. Подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

III. Тактика ведения взрослых и подростков с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Главный вопрос, возникающий при ведении пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, – когда начинать лечение.

По результатам первичного обследования всех пациентов с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ можно разделить на две группы, для каждой из которых потребуется определенная стратегия в отношении антиретровирусной терапии (АРТ):

1. пациенты, инфицированные *Mycobacterium tuberculosis* (положительная кожная туберкулиновая проба);
2. пациенты с активным ТБ.

1. Ведение пациентов с коинфекцией *M. tuberculosis* и ВИЧ

У ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией *M. tuberculosis* наблюдается высокий риск развития активного ТБ, поэтому им необходимо провести профилактическое лечение изониазидом в дозировке 5 мг/кг (но не более 300 мг/сут) 1 раз в сутки, курс 6 месяцев.

Для улучшения приверженности лечению были предложены более удобные схемы, однако их эффективность остается недоказанной. Продолжается поиск альтернативных схем химиопрофилактики для регионов с высокой распространенностью устойчивости к изониазиду (26–28). Изониазид нарушает метаболизм пиридоксина и может вызывать периферическую нейропатию, особенно во время беременности, при алкоголизме или истощении; для профилактики этого заболевания назначают пиридоксин в дозе 6 мг/сут.

Решение о начале АРТ зависит от целого ряда факторов, в первую очередь, от клинической стадии ВИЧ-инфекции и иммунологических показателей (см. раздел «Начало ВААРТ» и Приложение 2 в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Химиопрофилактику ТБ можно проводить одновременно с АРТ. Для выяснения порогового уровня CD4, при котором необходимость в профилактике ТБ снижается, требуются дальнейшие исследования.

2. Ведение ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТБ

2.1. Противотуберкулезная терапия

Лечение ТБ у ВИЧ-инфицированных обладает приоритетом над АРТ, и его начинают сразу же после выявления активного ТБ. Своевременная противотуберкулезная терапия позволяет снизить смертность от ТБ и риск заражения других лиц (15, 29, 30).

Независимо от того, получает ли пациент АРТ, основными препаратами для лечения ТБ должны быть препараты с известной фармакокинетикой. Курс противотуберкулезной терапии состоит из двух этапов: 1-й этап (начальная фаза) длительностью 2-3 месяца и 2-й этап (фаза продолжения) длительностью 4-5 месяцев (подробнее см. в таблице 1). Имеющиеся данные показывают, что риск рецидивирования ТБ у ВИЧ-инфицированных сводится к минимуму при использовании схемы, содержащей на протяжении всего курса лечения рифампицин.

Таблица 1.	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЖВ С АКТИВНЫМ ТБ	
Характеристика случая ТБ	Схема лечения ТБ ^а	
	Первый этап ^б	Второй этап
Впервые выявленный ТБ	Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол ^в , 2 месяца	Изониазид + рифампицин, 4 месяца
Ранее леченный ТБ, включая: <ul style="list-style-type: none"> · рецидив · лечение после прерванного курса · неэффективность лечения^г 	Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол + стрептомицин, 2 месяца или изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол, 1 месяц	Изониазид + рифампицин + этамбутол, 5 месяцев
Хронический или полирезистентный ТБ (выделение <i>M. tuberculosis</i> с мокротой, несмотря на повторный курс противотуберкулезной терапии под наблюдением врача)	Специально разработанные схемы – либо стандартные, либо индивидуальные	

^а У ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТБ рекомендуется использовать схемы, требующие ежедневного приема противотуберкулезных препаратов.

^б Прием препаратов под контролем медицинского работника рекомендуется на протяжении всего курса лечения, особенно на первом этапе.

^в Этамбутол можно заменить стрептомицином. Такая замена рекомендуется, в частности, при туберкулезном менингите, так как стрептомицин лучше проникает в мозговые оболочки.

^г При лечении по индивидуальной схеме следует провести исследование чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к выбранным препаратам (если возможно).

2.2. Начало АРТ

Нередко активный ТБ обнаруживается у пациентов на поздней стадий ВИЧ-инфекции и, следовательно, нуждающихся в АРТ. Нельзя отказываться от АРТ только из-за того, что пациенты получают или будут получать противотуберкулезные препараты. Однако желательнее не начинать противотуберкулезную и антиретровирусную (АРВ)-терапию одновременно. Если возможно, АРТ следует на некоторое время отложить (см. табл. 2) (31–34). Это позволит:

- упростить лечение;
- избежать взаимодействий противотуберкулезных и АРВ-препаратов;
- избежать суммирования побочных эффектов;
- снизить риск воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ);
- свести к минимуму вероятность того, что пациент может перепутать, какой препарат нужно принять и когда;
- повысить уровень приверженности лечению.

Таблица 2.		ВЫБОР СТРАТЕГИИ НАЧАЛА ТЕРАПИИ У ЛЖВ С АКТИВНЫМ ТБ	
Исходные данные		Противотуберкулезная терапия	АРТ
Внелегочный ТБ (независимо от числа лимфоцитов CD4)		Начать немедленно	Начать, как только будет установлена переносимость лечения ТБ (через 2-8 недель после начала лечения) ^a
ТБ легких Число лимфоцитов CD4 <200/мкл		Начать немедленно	
ТБ легких Число лимфоцитов CD4 200–350/мкл		Начать немедленно	Начать после завершения первого этапа лечения туберкулеза (при тяжелом иммунодефиците можно раньше)
ТБ легких Число лимфоцитов CD4 >350/мкл		Начать немедленно	Наблюдать за числом лимфоцитов CD4. При падении CD4 <350/мкл рассмотреть вопрос о начале АРТ.

^a Вопрос о сроках начала АРТ должен решаться с учетом тяжести клинических проявлений иммунодефицита.

2.3. Схемы ВААРТ первого ряда

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) – стандартный рекомендуемый вид АРТ. ВААРТ включает три (в некоторых случаях больше) АРВ-препарата. Основные факторы, которые необходимо учитывать при выборе схемы АРТ у больных ТБ:

- эффективность препаратов;
- побочные эффекты и токсичность;
- удобство приема (позволяет повысить приверженность).

При проведении АРТ на фоне лечения ТБ необходимо помнить о:

- взаимодействии рифампицина с некоторыми АРВ-препаратами;
- сложности приема большого количества таблеток;
- важности точного выполнения режима лечения;
- токсичности препаратов;
- ВСВИ.

Таблица 3.		РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ВААРТ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ РИФАМПИЦИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТБ ^a	
		Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
Предпочтительная		2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин (или тенофовир) + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз ^б
Альтернативная		3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир (или тенофовир)

^a Дозы см. в Приложении 2.

^б Рекомендуемая доза эфавиренза составляет 600 мг/сут, особенно для пациентов с массой тела ≤60 кг (35–37). У пациентов с массой тела >60 кг можно повысить дозу до 800 мг/сут, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Если эфавиренз недоступен, его можно заменить невирапином (200 мг 1 раз в сутки в первые 2 недели, затем 200 мг 2 раза в сутки). Необходимо контролировать функцию печени и проявления токсичности препаратов. Существует комбинированный препарат с фиксированной дозой, включающий зидовудин, ламивудин и невирапин.

2.3.1. Особенности применения схем первого ряда

Зидовудин (или тенофовир) + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз

- Коррекция дозы рифампицина не требуется.
- Эфавиренз значительно снижает уровень метадона в крови [это важно для ПИН, получающих заместительную терапию опиоидами (ЗТО)]. Подробнее в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

Зидовудин + ламивудин + абакавир (или тенофовир)

- Коррекция дозы рифампицина не требуется.
- У беременных женщин с ТБ безопасна схема зидовудин + ламивудин + абакавир.

Подробнее схемы АРТ первого ряда рассматриваются в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

2.3.2. Неэффективность лечения

Эффективность АРТ оценивается по динамике клинической картины, числу лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке. Критерии неэффективности терапии см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

ТБ не является показателем неэффективности АРТ, и, если он обнаруживается в отсутствие других признаков прогрессирования иммунодефицита, переход на схему второго ряда не показан. Если ТБ развивается уже после перехода на схему второго ряда, необходимо скорректировать дозу ингибитора протеазы (ИП).

2.4. Схемы ВААРТ второго ряда

Таблица 4.	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ВААРТ ВТОРОГО РЯДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ РИФАМПИЦИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТБ ^а	
	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
Предпочтительная	2 НИОТ + 2 ИП (один из которых усилен ритонавиром)	Абакавир + диданозин + лопинавир/ритонавир + ритонавир или Тенофовир + диданозин + лопинавир/ритонавир + ритонавир
Альтернативная	2 НИОТ + 2 ИП	Абакавир + диданозин + саквинавир + ритонавир или Тенофовир + диданозин + саквинавир + ритонавир

2.4.1. Особенности применения схем второго ряда

Абакавир (или тенофовир) + диданозин + лопинавир/ритонавир + ритонавир

- При использовании диданозина в комбинации с тенофовиром значительно повышается риск токсического панкреатита и негативного воздействия на иммунную систему, поэтому следует снизить дозу диданозина. При назначении с тенофовиром (300 мг внутрь 1 раз в сутки) рекомендуемые дозы диданозина:
 - 250 мг 1 раз в сутки при массе тела ≥ 60 кг;
 - 125–200 мг 1 раз в сутки при массе тела < 60 кг (38, 39).
- При назначении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки необходимо добавить ритонавир в дозе 300 мг 2 раза в сутки; при этом требуется тщательный контроль функции печени и уровня липидов в крови.

Абакавир (или тенофовир) + диданозин + саквинавир + ритонавир

- При использовании саквинавира рекомендуется его комбинация с ритонавиром (по 400 мг каждого препарата) 1 раз в сутки и тщательный контроль функции печени.
- Приведенные выше схемы не требуют коррекции дозы рифампицина.

2.5. Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных и АРВ-препаратов: тактика ведения пациентов

- Рифампицин индуцирует активность ферментной системы цитохрома Р450 (СУР) печени, ответственный за метаболизм ННИОТ и ИП (перечень препаратов см. в Приложении 2). Это приводит к снижению уровня этих препаратов в крови, неполному подавлению репликации ВИЧ и развитию лекарственной устойчивости. При приеме рифампицина концентрации ИП могут снижаться на 75%, следовательно, коррекция дозы ИП необходима.
- С другой стороны, ННИОТ и ИП также могут повышать или снижать активность СУР и тем самым изменять сывороточный уровень рифампицина в ту или иную сторону. В связи с этим, рифампицин в сочетании с ННИОТ и ИП рекомендуется принимать ежедневно (40–42).
- Однако, несмотря на сложность и распространенность воздействия на СУР комбинации рифампицина с ННИОТ и ИП, а также на имеющиеся противопоказания, рифампицин остается противотуберкулезным препаратом выбора. Это связано с тем, что через 6 месяцев лечения схемами, содержащими рифампицин, частота рецидивов ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов становится такой же низкой, как у лиц без ВИЧ-инфекции.
- Рифампицин не влияет на уровень нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в крови (СУР не участвует в их метаболизме), поэтому коррекция дозы НИОТ не требуется.
- В качестве безопасной альтернативы рифампицину у пациентов, получающих АРТ второго ряда, можно использовать рифабутин в дозе 150 мг через сутки (или 3 раза в неделю). Рифабутин предпочтителен в тех учреждениях, где недостаточно возможностей для коррекции дозы ИП; однако рифабутин дороже рифампицина.
- Рифабутин нельзя назначать с неусиленным саквинавиром, однако можно использовать его вместе с комбинацией саквинавира с ритонавиром.

2.6. Первичная профилактика котримоксазолом

Если у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ лечение ТБ начинается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, летальный исход может наступить довольно быстро после начала лечения. Смерть может быть вызвана прогрессированием ТБ, но во многих случаях она связана с прогрессированием других ОИ, например пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, или энцефалита, вызванного *Toxoplasma gondii*. (32). Для первичной профилактики этих инфекций используется котримоксазол [триметприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК)].

- Пациенты, у которых число лимфоцитов CD4 <200/мкл или клиническая стадия ВИЧ-инфекции 3 (например, наличие орофарингеального кандидоза) либо 4, должны получать котримоксазол одновременно с лечением ТБ (если оно показано) до тех пор, пока число CD4 не будет оставаться на уровне >200/мкл в течение 4–6 месяцев или хотя бы 3 месяцев.
- Рекомендуемая профилактическая доза котримоксазола для взрослых составляет 160 мг/800 мг внутрь 1 раз в сутки (одна таблетка с удвоенной дозой).
- Соблюдение режима приема котримоксазола имеет решающее значение, поэтому рекомендуется принимать его и противотуберкулезные средства под контролем медицинского персонала, особенно у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии.

Подробнее см. в разделе «Профилактика ОИ у ВИЧ-инфицированных», Протокол 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».

3. Тактика ведения пациентов с ТБ/ВИЧ в особых случаях

3.1. Почечная недостаточность

- Изониазид, рифампицин и пиразинамид либо почти полностью выводятся с желчью, либо метаболизируются до нетоксичных соединений. Следовательно, при почечной недостаточности эти препараты можно назначать в обычных дозах.
- При тяжелой почечной недостаточности изониазид необходимо назначать вместе с пиридоксином для профилактики периферической нейропатии.
- Стрептомицин и этамбутол выводятся почками. Эти препараты должны применяться в более низких дозах и при тщательном ежемесячном контроле функции почек (уровень креатинина).
- В схемах АРТ необходимо избегать назначения тенофовира из-за его известной нефротоксичности.

Таблица 5.	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТБ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ^a	
	Первый этап	Второй этап
Предпочтительная схема	изониазид + рифампицин + пиразинамид, 2 месяца	изониазид + рифампицин, 4 месяца
Альтернативная схема (если возможен контроль функции почек)	изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол, 2 месяца	изониазид + рифампицин, 4 месяца

^a Почечная недостаточность – повышение уровня креатинина до 130–160 мкмоль/л.

3.2. Заболевания печени

- Изониазид, рифампицин и пиразинамид могут вызвать лекарственный гепатит.
- Из этих препаратов пиразинамид наиболее гепатотоксичен, за ним следует рифампицин, который оказывает меньшее повреждающее действие на клетки печени, однако может вызвать холестатическую желтуху.
- Пациентам с заболеваниями печени пиразинамид противопоказан. Альтернативные схемы лечения ТБ перечислены в табл. 6.
- Для своевременного выявления любого ухудшения состояния печени необходимо регулярно проводить клинический осмотр и исследование активности печеночных ферментов; частота обследования зависит от состояния пациента.

Таблица 6.	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТБ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ ^a	
	Первый этап	Второй этап
Предпочтительная схема	Стрептомицин + изониазид + рифампицин + этамбутол, 2 месяца	Изониазид + рифампицин, 6 месяцев
Первая альтернативная схема	Стрептомицин + изониазид + этамбутол, 2 месяца	Изониазид + этамбутол, 10 месяцев
Вторая альтернативная схема	Рифампицин + этамбутол, 9 месяцев	–

^a При уровне аланинаминотрансферазы (АлАТ), трехкратно превышающем норму, а также при хроническом гепатите и циррозе печени.

3.3. Женщины детородного возраста

- Рифампицин и некоторые АРВ-препараты (в основном ИП) снижают уровень эстрогенов в крови; при этом снижается эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстроген. Более подробная информация о контрацепции содержится в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ».
- При использовании надежных методов контрацепции женщина с коинфекцией ТБ/ВИЧ может получать обычное противотуберкулезное лечение и те же схемы АРТ, что и мужчины, включая эфавиренз. В противном случае эфавиренз противопоказан и рекомендуется заменить его абакавиром.

3.4. Беременные женщины

- У беременных показания к противотуберкулезной терапии и АРТ те же, что и у остальных пациентов (см. табл. 2 в разделе III.2.2. выше).
- Для профилактики суперинфекции тем же или другим подтипом ВИЧ и возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), всем женщинам с коинфекцией ТБ/ВИЧ необходимо рекомендовать использование презервативов.
- Большинство противотуберкулезных препаратов первого ряда безопасны для беременных. Исключение составляет стрептомицин, который ототоксичен для плода. Этот препарат нельзя использовать в период беременности (кроме пациенток с менингитом) и грудного вскармливания (возможны серьезные побочные эффекты у детей) (43).
- Если женщина с коинфекцией ТБ/ВИЧ решает сохранить беременность, ей назначают курс АРВ-препаратов для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Подробнее см. Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку».
- При надлежащем проведении противотуберкулезной терапии и АРТ наблюдение за лечением проводят у беременных по общим правилам, разработанным для взрослых пациентов.

3.5. Потребители инъекционных наркотиков

Ведение ПИН с коинфекцией ТБ/ВИЧ достаточно сложная задача, решение которой требует дополнительных мер в связи со следующими факторами:

- взаимодействие противотуберкулезных и АРВ-препаратов с запрещенными наркотиками приводит к повышению гепатотоксичности этих препаратов у ПИН, получающих ЗТО;
- рифампицин снижает уровень метадона в крови на 33–68%; это может вызывать абстинентный синдром и потребовать повышения дозы метадона;
- у ПИН повышена вероятность инфицирования вирусами гепатита В и/или С и, следовательно, возможно взаимодействие препаратов для лечения ТБ и ВИЧ-инфекции с препаратами для лечения гепатитов;
- вероятность нарушения режима лечения у ПИН выше;
- услуги здравоохранения для данной категории пациентов менее доступны.

Необходимо тесное взаимодействие с программами снижения вреда от наркотиков для предоставления ПИН эффективных услуг (аутрич) по просвещению, скринингу, химиопрофилактике ТБ и приему препаратов под контролем медицинского работника, а также для отслеживания тех, кто уклоняется от лечения (44, 45).

Необходимо помнить, что:

- лицам, получающим заместительную терапию метадонем, противопоказаны комбинации рифампицина с лопинавиром/ритонавиром, нелфинавиром или саквинавиром; альтернативой в таких случаях является рифабутин в дозе 150 мг 3 раза в неделю в сочетании с лопинавиром/ритонавиром, либо в дозе 300 мг 3 раза в неделю в сочетании с нелфинавиром;
- рифабутин нельзя назначать вместе с саквинавиром.

Подробнее см. в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

4. Наблюдение за пациентами с коинфекцией ТБ/ВИЧ

4.1. Контроль противотуберкулезной терапии

У большинства пациентов, лечение ТБ эффективно (если нет лекарственной устойчивости) и, начиная со 2-3-й недели, их состояние улучшается. Однако, при выявлении ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции или при поздно поставленном диагнозе обеих инфекций, на фоне лечения могут наблюдаться клинические или рентгенологические признаки прогрессирования ТБ.

В течение первых 2–4 недель лечения ТБ (лучше всего в условиях стационара) полное клиническое обследование необходимо проводить не реже одного раза в неделю. Активность АЛАТ необходимо определить хотя бы один раз к концу первого месяца лечения. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов может наблюдаться у 5–10% пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ.

Необходимо регулярно проверять, может ли пациент проглатывать таблетки и соблюдает ли он режим лечения. В исключительных случаях причиной неэффективности лечения может быть нарушение всасывания препаратов из-за хронической диареи; это состояние требует парентерального введения противотуберкулезных препаратов. У ВИЧ-инфицированных пациентов всасывание рифампицина может нарушаться и в отсутствие диареи. При тяжелых побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (их частота у пациентов с ВИЧ-инфекцией достигает 10%) следует приостановить АРТ вплоть до исчезновения желудочно-кишечных симптомов, не прерывая при этом лечение ТБ.

По завершении второго этапа противотуберкулезную терапию прекращают. Целесообразность дальнейшего лечения противотуберкулезными препаратами для профилактики рецидивов не доказана.

Прогноз в отношении ТБ при условии соблюдения назначений благоприятный, за исключением:

- пациентов с полирезистентным ТБ, которым требуется комплексное лечение в специализированных центрах;
- пациентов, у которых лечение ТБ начато на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

4.2. Контроль АРТ

Контроль АРТ должен включать наблюдение за динамикой клинических симптомов и признаков, за иммунологическими и вирусологическими показателями, токсичностью и побочными эффектами АРВ-препаратов. В начале АРТ, особенно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, может развиваться ВСВИ. Клиническое обострение симптоматики ВИЧ-инфекции после первоначального улучшения наблюдается почти у трети больных ТБ, которые начинают получать АРТ. Обычно обострение наблюдается через 2 месяца после начала АРТ, однако у некоторых пациентов это может произойти и через 5 суток. Считается, что синдром обусловлен восстановлением иммунитета при одновременном назначении нескольких АРВ-препаратов и/или препаратов для лечения ТБ. Синдром чаще встречается при более коротком промежутке между началом противотуберкулезной терапии и АРТ, а также при низком уровне CD4 (46, 47).

Обострение клинических симптомов и признаков связано с усилением местной воспалительной реакции на инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis* и возбудителями других ОИ. Наиболее частые проявления ВСВИ:

- выраженная лихорадка;
- увеличение периферических или медиастинальных лимфоузлов;
- распространение очагов поражения в центральной нервной системе (ЦНС);
- ухудшение рентгенологической картины легких.

Диагноз ВСВИ можно поставить только после исключения других причин ухудшения состояния пациентов, в частности неэффективности противотуберкулезной терапии. В большинстве случаев синдром разрешается самостоятельно и не требует прерывания АРТ. В тяжелых случаях, например, при сдавливании трахеи увеличенными лимфоузлами либо в результате выраженной реакции органов дыхания на лечение, может потребоваться короткий курс терапии стероидными гормонами, например, преднизолоном в дозе 20–60 мг/сут на протяжении 2–3 недель с последующим постепенным снижением дозы до отмены в течение как минимум 1 месяца (48, 49).

Подробнее о токсичности АРВ-препаратов и лечении при возникновении побочных эффектов см. в разделе «Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов», Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

Необходимо регулярно контролировать переносимость противотуберкулезных и АРВ-препаратов. В табл. 7 перечислены необходимые исследования.

Таблица 7. СХЕМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ АРВ- И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ															
Оценка	Недели				Месяцы										
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Анамнез ТБ и ВИЧ-инфекции	X													X	
Физикальное исследование	X	X	X	X	X			X						X	
Сопутствующие заболевания	X				X			X						X	
Осмотр гинеколога	X							X						X	
Стандартные лабораторные исследования: • гемоглобин • общий анализ крови (с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами) • оценка функции печени (АлАТ, возможно, АсАТ и билирубин) • креатинин • общий анализ мочи	X	X	X	X	X			X							
Число CD4	X			X				X						X	
Вирусная нагрузка (если возможно)	X			X				X						X	
Рентгеноскопия грудной клетки	X													X	
Тест на беременность	X													X	
Исследование мазка мокроты ^a	X			X	X		X	X		X					
Контроль приверженности лечению (прием препаратов против обеих инфекций)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

^a Необходимо проводить в конце 3-го и 8-го месяца только при 8-месячной схеме противотуберкулезной терапии.

4.3. Соблюдение режима лечения противотуберкулезными и АРВ-препаратами

Приверженность лечению – решающее условие эффективности лечения обеих инфекций. У пациентов, не соблюдающих режим лечения, наблюдается очень высокий риск появления устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и ВИЧ. У пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией, вызванных устойчивыми штаммами, очень трудно добиться эффективности лечения, и устойчивые штаммы могут передаваться контактным лицам. Для повышения уровня соблюдения противотуберкулезной терапии рекомендуется прием препаратов под контролем медицинского работника в сочетании с индивидуальными методами поддержки (50). Для эффективности АРТ уровень приверженности должен составлять более 95% (51). Необходимо, чтобы пациент понимал важность соблюдения режима и последствий его нарушения; все эти вопросы должны подробно обсуждаться в процессе консультирования.

У пациентов, получающих противотуберкулезные и АРВ-препараты, соблюдение режима лечения необходимо тщательно оценивать во время каждого визита. Выявление и эффективное лечение побочных эффектов – важнейшее условие обеспечения приверженности лечению (подробнее см. разделы «Приверженность АРТ» и «Мониторинг соблюдения режима лечения» в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

У некоторых групп пациентов, в частности у ПИН, могут возникать проблемы с соблюдением режима лечения. Факторы, влияющие на приверженность лечению в этой группе пациентов, описаны в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

IV. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей

Дети обычно заражаются ТБ при контакте с больным ТБЛ взрослым или другим ребенком, у которых *Mycobacterium tuberculosis* выделяются с мокротой; часто это семейный контакт. При ВИЧ-инфекции, если не проводится профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, заражение чаще всего происходит внутриутробно или в родах при контакте с инфицированными жидкостями (главным образом с кровью).

Без профилактического лечения симптомы ТБ появляются у 40-50% ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста и у 15% детей более старшего возраста в течение 1–2 лет после заражения. У младенцев период между заражением и появлением симптомов ТБ может быть очень коротким – 6–8 недель. Специального внимания требуют младенцы, родившиеся от матерей с коинфекцией ТБ/ВИЧ, у которых противотуберкулезная терапия была начата менее чем за 2 месяца до родов. Таких новорожденных необходимо обследовать для выявления симптомов и признаков врожденного ТБ и, при необходимости, назначать соответствующее лечение.

У детей старше 7 лет и подростков ТБ обычно развивается по типу ТБЛ у взрослых с классическими проявлениями заболевания. И, наоборот, у многих детей моложе 4 лет часто выявляют атипичные признаки внелегочной диссеминации с гепатомегалией, длительной лихорадкой, лимфаденопатией, анемией и потерей веса, то есть клиническими проявлениями, характерными для более поздних стадий иммунодефицита.

1. Диагностика ТБ у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей

Поставить диагноз ТБ у младенцев и детей достаточно сложно даже в отсутствие ВИЧ-инфекции, поскольку у них редко встречается кавернозная форма ТБЛ и невозможно провести бактериологический анализ мокроты. Могут возникать проблемы и с использованием других методов получения материала (например, промывных вод желудка). В связи с этим бактериологическое подтверждение обычно невозможно, и диагноз ТБЛ у детей часто является предположительным. При сопутствующей ВИЧ-инфекции задача затруднена еще и тем, что некоторые ВИЧ-ассоциированные заболевания по клинической картине напоминают ТБ, а кожные туберкулиновые пробы менее надежны. Таким образом, диагноз ТБ зачастую основывается на сочетании анамнестических данных о контакте с взрослым больным ТБ, клинических признаков/симптомов ТБ и результатов вышеупомянутых исследований (см. табл. 8) (15).

Таблица 8.	Условия и признаки, указывающие на возможность активного ТБ у детей
	<p>Подозрение на ТБ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наличие в анамнезе контакта с больным с подтвержденным ТБЛ • Длительное ухудшение здоровья после кори • Снижение массы тела, кашель и хрипы, не поддающиеся антибактериальной терапии • Безболезненное увеличение поверхностных лимфоузлов
	<p>Высокая вероятность ТБ</p> <p>Наличие на фоне предыдущих признаков одного из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> • положительная кожная туберкулиновая проба (диаметр папулы ≥ 5 мм) • характерные изменения на рентгенограмме грудной клетки • характерные гистологические изменения в биоптате • положительная динамика на фоне противотуберкулезной терапии
	<p>Подтвержденный ТБ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обнаружение микобактерий при бактериоскопическом или культуральном исследовании секретов или тканей организма • Идентификация выделенных микобактерий по культуральным характеристикам как <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

2. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей с активным ТБ

У детей с ТБ необходимо исключить ВИЧ-инфекцию. У младенцев в возрасте до 18 месяцев для постановки диагноза используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК ВИЧ, а у детей 18 месяцев и старше – ИФА с последующим подтверждением иммуноблоттингом. Подробнее см. в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей».

V. Тактика лечения детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

1. Лечение ТБ

Лечение ТБ у детей, как и у взрослых, является приоритетным по отношению к АРТ и должно начинаться сразу же после выявления активного ТБ.

Схемы лечения ТБ у детей такие же, как у подростков и взрослых (см. табл. 1 в разделе III.2.2.1 выше). Дозы противотуберкулезных препаратов в расчете на килограмм массы тела также аналогичные (см. Приложение 1).

2. Лечение ВИЧ/СПИДа

2.1. Начало АРТ

У ВИЧ-инфицированного ребенка с подтвержденным ТБ в первую очередь нужно начинать лечение ТБ. АРТ следует начинать сразу же, как только это станет возможно, учитывая приведенные в табл. 9 клинические и иммунологические критерии.

Таблица 9.		СТРАТЕГИЯ для начала АРТ у ВИЧ-инфицированных детей с активным ТБ	
Критерии		Лечение ТБ	АРТ
Педиатрическая клиническая стадия 4 ^{a,б}		Начать немедленно	Начать АРТ через 2–8 недель после начала лечения ТБ
Педиатрическая клиническая стадия 3 ^a	Выраженный иммунодефицит ^в		
	Умеренный иммунодефицит или отсутствие иммунодефицита ^г	Начать немедленно	АРТ можно отложить, затем после окончания лечения ТБ вновь рассмотреть ее необходимость. Тщательный контроль противотуберкулезной терапии; если нет улучшения, рассмотреть возможность начала АРТ.

^a Клинические стадии ВИЧ-инфекции у детей, см. Протокол 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», Приложение 1.

^б Всем детям с клинической стадией 4 необходимо начинать АРТ независимо от уровня лимфоцитов CD4.

^в Выраженный иммунодефицит соответствует уровню лимфоцитов CD4, превышающему возрастной порог для тяжелого иммунодефицита на 5%, или числу лимфоцитов CD4 200–350/мкл для детей в возрасте ≥ 5 лет (см. Приложение 2 к Протоколу 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»).

^г Умеренный иммунодефицит или отсутствие иммунодефицита соответствует уровню лимфоцитов CD4, превышающему возрастной порог для выраженного иммунодефицита (см. Приложение 2 к Протоколу 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»).

2.2. Рекомендованные схемы ВААРТ

Схемы АРТ, которые рекомендуется использовать у детей с коинфекцией ТБ/ВИЧ, несколько отличаются от схем, предназначенных для детей с моноинфекцией ВИЧ. Выбор схемы затруднен ограниченным выбором препаратов, имеющих специальные педиатрические лекарственные формы и/или дозировки, разрешенные к применению в детском возрасте (особенно у детей моложе 3 лет).

Таблица 10. Схемы ВААРТ для лечения детей с коинфекцией ТБ/ВИЧ, получающих рифампицин		
Возраст ребенка	Классы АРВ-препаратов	Комбинации АРВ-препаратов
<3 лет	Предпочтительная схема 3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир
	Альтернативная схема 2 НИОТ + невирапин	Зидовудин + ламивудин + невирапин
≥3 лет	Предпочтительная схема 2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин + ламивудин + эфавиренз
	Альтернативная схема 3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир

2.3. Основные рекомендации по АРВ-препаратам

- Зидовудин в случае токсичности или непереносимости можно заменить ставудином.
- При одновременном назначении невирапина и рифампицина необходим клинический и лабораторный контроль для своевременного выявления гепатотоксичности.
- В настоящее время эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет. Он также противопоказан сексуально активным девочкам, если они не используют надежные методы контрацепции или находятся на первом триместре беременности.
- После завершения противотуберкулезной терапии необходимо продолжать АРТ по схемам, указанным в табл. 10.

2.4. Первичная профилактика котримоксазолом

Дети с коинфекцией ТБ/ВИЧ должны получать профилактическое лечение котримоксазолом на протяжении всего курса лечения ТБ, независимо от уровня иммуносупрессии. Лекарственные формы и дозы препарата приведены в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», раздел «Профилактика и лечение оппортунистических инфекций».

3. Наблюдение за детьми с коинфекцией ТБ/ВИЧ

Стандартное наблюдение за состоянием ребенка с коинфекцией ТБ/ВИЧ и контроль ответа на лечение должен включать мониторинг клинических симптомов и признаков, лабораторных показателей, соблюдения режима лечения, а также прибавки в росте и весе (оценка питания). Исследования мазка мокроты проводят в те же сроки, что и у взрослых: через 8 недель, 5, 6, 8 и 12 месяцев от начала лечения ТБ.

Подробнее о лечении ВИЧ/СПИДа у детей см. в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей».

VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Для улучшения ведения пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, а также в целях контроля эффективности взаимодействия различных служб, которые оказывают им помощь, рекомендуется собирать следующие данные (52):

- число зарегистрированных пациентов с ТБ;
- число зарегистрированных пациентов с ТБ, прошедших тестирование на ВИЧ;
- число зарегистрированных пациентов с ТБ с положительным результатом тестирования на ВИЧ;
- число обратившихся ВИЧ-инфицированных пациентов, прошедших обследование на ТБ;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых выявлен ТБ;
 - число ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых выявлен ТБ, получивших химиопрофилактику изониазидом;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным ТБ;
 - число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые диагностированным и зарегистрированным ТБ, у которых число лимфоцитов составляет $CD4 \geq 350$ /мкл;
 - число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые диагностированным и зарегистрированным ТБ, у которых число лимфоцитов составляет $CD4 < 350$ /мкл;
 - число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным ТБ, которые получали профилактику котримоксазолом;²
- число пациентов с ВИЧ/ТБ, получающих противотуберкулезную терапию;
- число пациентов с ВИЧ/ТБ, получающих противотуберкулезную терапию и АРТ;³
- число пациентов с ВИЧ/ТБ в каждой категории исходов лечения ТБ;⁴
- число умерших пациентов с ТБ/ВИЧ с указанием причины смерти (смерть от ТБ; от других причин, связанных с ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, например, в результате несчастного случая, передозировки наркотиков, самоубийства).

² Получившие хотя бы одну дозу препарата на фоне противотуберкулезной терапии.

³ С указанием числа пациентов, начавших АРТ или продолжавших ранее начатую АРТ во время противотуберкулезной терапии или на момент ее окончания.

⁴ Расчет должен проводиться по каждому из возможных исходов, а именно: выздоровление, завершение лечения, неэффективность лечения, смерть, прерывание курса, либо исход неизвестен в связи с переходом под наблюдение другого учреждения. Определения данных исходов см. в публикации «Национальные рекомендации по лечению туберкулеза» (53).

Приложение 1. Дозы и лекарственные формы противотуберкулезных препаратов для взрослых, подростков и детей

Таблица 11.	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО РЯДА	
	Рекомендованная доза	
	Ежедневный приема (обычная доза или диапазон)	Прием 3 раза в неделю (обычная доза или диапазон)
Изониазид	5 мг/кг	10 мг/кг
Рифампицин	10 мг/кг (450 мг, если масса тела <50 кг; 600 мг, если масса тела ≥50 кг)	10 мг/кг (450 мг, если масса тела <50 кг; 600 мг, если масса тела ≥50 кг)
Пиразинамид	25 мг/кг (20–30 мг/кг)	35 мг/кг (30–40 мг/кг)
Этамбутол	15 мг/кг (15–20 мг/кг)	30 мг/кг (20–35 мг/кг)
Стрептомицин	15 мг/кг (12–18 мг/кг)	15 мг/кг (12–18 мг/кг)

^a Если рифампицин применяется у пациентов с ТБ/ВИЧ одновременно с АРВ-препаратами, предпочтителен ежедневный прием рифампицина (20).

Таблица 12.	РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО РЯДА	
	Препарат	Лекарственная форма
Монокомпонентные препараты		
Изониазид	Таблетки	100, 300
Рифампицин	Таблетки или капсулы	150, 300
Пиразинамид	Таблетки	400
Этамбутол	Таблетки	100, 400
Стрептомицин	Порошок во флаконах для инъекций	750, 1000
Комбинации с фиксированной дозировкой		
Изониазид + рифампицин	Таблетки	75 + 150
	Таблетки	150 + 300
	Таблетки	30 + 60
	Таблетки или гранулы	150 + 150 (3 раза в неделю)
	Таблетки или гранулы	60 + 60 (3 раза в неделю)
Изониазид + этамбутол	Таблетки	150 + 400
Изониазид + рифампицин + пиразинамид	Таблетки или гранулы	75 + 150 + 400
	Таблетки или гранулы	30 + 60 + 150
	Таблетки или гранулы	150 + 150 + 500 (3 раза в неделю)
Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол	Таблетки	75 + 150 + 400 + 275

Приложение 2. Дозы и лекарственные формы АРВ-препаратов для взрослых и подростков

Таблица 13.	Рекомендованные дозы АРВ-препаратов для взрослых и подростков с ТБ/ВИЧ
АРВ-препараты	Рекомендованная доза
НИОТ	
Абакавир	300 мг 2 раза в сутки
Диданозин ^a	400 мг один раз в сутки (250 мг, если масса тела <60 кг) или 200 мг 2 раза в сутки
Ламивудин	150 мг 2 раза в сутки или 300 мг один раз в сутки
Зидовудин	300 мг 2 раза в сутки
Тенофовир	300 мг один раз в сутки
ННИОТ	
Эфавиренз	600 мг один раз в сутки
ИП	
Лопинавир/ритонавир + ритонавир	(400/100 + 300) мг 2 раза в сутки
Саквинавир + ритонавир	(400 + 400) мг 2 раза в сутки

^a При одновременном назначении с тенофовиром рекомендованная доза диданозина – 250 мг один раз в сутки у пациентов с массой тела ³60 кг или 125–200 мг у пациентов с массой тела <60 кг.

РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ АРВ-ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ С ТБ/ВИЧ		
АРВ-препараты	Лекарственная форма	Количество действующего вещества
Монокомпонентные		
Абакавир	Таблетки Раствор для приема внутрь	300 мг 20 мг/мл
Диданозин	Таблетки Порошок для приготовления забуференного раствора для приема внутрь (пакеты с одной дозой) Порошок для приготовления раствора для приема внутрь (для детей) Капсулы с замедленным высвобождением	25, 50, 100, 150, 200 мг 100, 167, 250 мг 2 и 4 г диданозина в стеклянных бутылочках объемом 120 и 240 мл соответственно 125, 200, 250, 400 мг
Ламивудин	Таблетки, покрытые оболочкой Раствор для приема внутрь	150, 300 мг 10 мг/мл
Зидовудин	Таблетки Капсулы Раствор/сироп для приема внутрь Стерильный раствор для внутривенного введения (Ретровир)	250, 300 мг 100 мг 50 мг/5 мл 10 мг/мл
Тенофовир	Таблетки	300 мг
Эфавиренз	Капсулы Таблетки, покрытые оболочкой	50, 100, 200 мг 600 мг
Лопинавир/ритонавир	Таблетки Капсулы Раствор для приема внутрь (содержит 42,2% алкоголя)	200 мг/50 мг 133,3 мг/33,3 мг 80//20 мг/мл
Саквинавир	Капсулы Таблетки	200 мг 500 мг
Ритонавир	Капсулы Раствор для приема внутрь	100 мг 80 мг/мл
Комбинированные препараты с фиксированной дозировкой		
Зидовудин + ламивудин	Таблетки, покрытые оболочкой	300 мг + 150 мг
Зидовудин + ламивудин + абакавир	Таблетки	300 мг + 150 мг + 300 мг
Тенофовир + эмтрицитабин	Таблетки	300 мг + 200 мг
Абакавир + ламивудин	Таблетки	600 мг + 300 мг

Библиография

1. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/2006.326).
2. EuroTB. *Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (http://www.eurotb.org/rapports/2003/report_2003.htm, accessed 7 August 2006).
3. Salt J. *Current trends in international migration in Europe*. Strasbourg, Council of Europe, 2002 (CDMG/2002/26).
4. Hayward AC et al. Epidemiology and control of tuberculosis in western European cities. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2003, 7:751–757.
5. WHO/IUATLD global project on *anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3*. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
6. Aebi MF. Space 1 (*Council of Europe Annual Penal Statistics*) Survey 2004. Strasbourg, Council of Europe, 2005.
7. Drobniewski F. Tuberculosis in prisons – forgotten plague. *The Lancet*, 1995, 346:948–949.
8. Bone A et al. *Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers*. Geneva, WHO, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.281).
9. Drobniewski FA et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drugs abuse in prisoners. *The European Respiratory Journal*, 2005, 26:298–304.
10. de Colombani P. Overview of the tuberculosis situation in the European Region with a focus on prisons. *11th Annual Meeting and Conference of the WHO European Network for Prison and Health: the Next 10 Years, London, 17–18 October 2005*.
11. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). *HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/report_71/pdf/report_eurohiv_71.pdf, accessed 29 September 2006).
12. Corbett EL et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1009–1021.
13. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/HIV/2004.1).
14. de Colombani P et al. European framework to decrease the burden of TB/HIV. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003 (WHO/EURO/03/5037600).
15. *TB/HIV: a clinical manual*, 2nd ed. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
16. Lienhardt C, Rodriques LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 1997, 1(3):196–204.
17. Hopewell PC, Chaisson RE. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York, Marcel Dekker, 2000:525–547 (Lung Biology in Health and Disease Series, Vol. 144).
18. Girardi E et al. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS*, 2000, 14(Suppl. 3):S47–S56.
19. Cruciani M et al. The impact of HIV1 on infectiousness of tuberculosis: a metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33:1922–1930.
20. Castro KG, Dooley SW, Curran JW. Transmission of HIV-associated tuberculosis to health-care workers. *The Lancet*, 1992, 340(8826):1043–1044.
21. Ackah AN et al. Response to treatment, mortality and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan. *AIDS*, 1995, 9:1251–1254.
22. Harries AD et al. Deaths from tuberculosis in Sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *The Lancet*, 2001, 357(9267):1519–1529.
23. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:78–82.
24. Badri M et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:225–232.
25. Drobniewski F et al. Increasing trends in HIV and TB rates in Odessa and the Ukraine. *International Journal of STD & AIDS*, 2005, 16:374–378.
26. WHO, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV: report of a meeting held in Geneva, 18–20 February 1998*. Geneva, WHO, 1998 (WHO/TB/98.255; UNAIDS/98.34).

27. Fitzgerald DW et al. Active tuberculosis in individuals infected with human immunodeficiency virus after isoniazid prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:1495–1497.
28. *TB/HIV research priorities in resource-limited settings: report of an expert consultation*. Geneva, WHO, 2005 (WHO/HIV/2005.03).
29. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, WHO, 2003 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).
30. Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the area of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16(1):75–83.
31. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*, 2003 rev. Geneva, WHO, 2004.
32. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. , 2004, 53(RR-15):S131–S235.
33. Fujiwara PI, Clevenbergh P, Dlodlo RA. Management of adults living with HIV/AIDS in low-income, high-burden settings with special reference to persons with tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, 9(9):946–958.
34. Pozniak AL et al. *BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection*. The British HIV Association, London, 2005 (<http://www.bhiva.org/guidelines/2005/tbhiv.html>, accessed 8 June 2006).
35. Almond L et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM Service: factors influencing efavirenz concentrations in patients taking rifampicin. *6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, April 2005* (Poster 2.12).
36. Manosuthi W et al. A randomized controlled trial of efavirenz 600 mg/day versus 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis to study plasma efavirenz level, virological and immunological outcomes: a preliminary result. In: *XV International AIDS Conference*. Bangkok, 2004 (Abstract MoOrB1013).
37. Sheehan NL, Richter C. Efavirenz 600 mg is not associated with subtherapeutic efavirenz concentrations when given concomitantly with rifampin. *6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, 28–30 April 2005*.
38. Kearney BP et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. *Tenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Feb 10-14* (Abstract 533).
39. Kaul S et al. Pharmacokinetic evaluation of reduced doses of didanosine enteric coated capsules (ddI EC) in combination with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and food for a once daily antiretroviral regimen. *Fourth International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy, Cannes, March 27-29 2003* (Abstract 54).
40. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
41. Ribera A, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampicin-containing antituberculosis treatment. In: *XVI International AIDS Conference*. Barcelona, 2002 (Abstract ThPeB 7280).
42. Ribera E et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2001, 28:450–453.
43. WHO HIV/AIDS. *Evidence for action: effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users*. Geneva, WHO, 2004.
44. Purcell DW et al. Interventions for seropositive injectors research and evaluation: an integrated behavioural intervention with HIV-positive injection drug users to address medical care, adherence and risk reduction. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 37:S110–S118.
45. Verwell G et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*, 2002, 109(2) (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>, accessed 4 April 2006).
46. Furrer H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1999, 106:371–372.
47. Narita M et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158(1):157–161.

48. Kumarasamy N et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 37(5):1574–1576.
49. Lawn SD, Bekker L, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *The Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5(6):361–373.
50. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:S2–S10.
51. Lange JMA et al. What policymakers should know about drug resistance and adherence in the context of scaling-up treatment of HIV infection. *AIDS*, 2004, 18(suppl 3):S69–S74.
52. *A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities*. Field test version. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HIV/2004.09).
53. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, WHO, 2003:55 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).



ЕВРОПА

5 ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Основные принципы	173
II. Общие сведения	176
1. Эпидемиология ВИЧ-инфекции и потребления инъекционных наркотиков	176
2. Медицинские и социальные последствия потребления инъекционных наркотиков	176
2.1. Медицинские проблемы	177
2.2. Социальные проблемы	177
2.2.1. Стигматизация, дискриминация и низкий социальный статус	178
2.2.2. Исправительные учреждения	178
3. Заместительная терапия опиоидами.....	178
III. Организация помощи и лечения.....	180
1. Услуги для ПИН.....	180
1.1. Общая медицинская практика	180
1.1.1. Принципы	180
1.1.2. Многопрофильный подход.....	180
1.1.3. Компоненты помощи	181
1.2. Снижение вреда	181
1.3. Лечение наркозависимости и заместительная терапия опиоидами.....	182
1.4. Психосоциальная поддержка.....	183
2. Модели всесторонней помощи ПИН при ВИЧ/СПИДе	184
3. Исправительные учреждения.....	184
IV. Медицинская помощь ВИЧ-инфицированным ПИН.....	186
1. Первичное обследование.....	186
1.1. Оценка потребления наркотиков и зависимости от них	186
1.2. Первичная оценка ВИЧ-статуса.....	187
1.3. Дальнейшее клиническое обследование	187
1.4. Психосоциальная оценка	188
2. Лечение опиоидной зависимости	188
2.1. Заместительная терапия опиоидами	189
2.1.1. Метадон.....	189
2.1.2. Бупренорфин	190
2.2. Программы детоксикации (воздержание от наркотиков под медицинским наблюдением).....	190
2.3. Другие методы лечения.....	191
2.4. Лечение неопиоидной зависимости (включая кокаиновую и амфетаминовую) ...	191
2.4.1. Симптомы и препараты	192
2.4.2. Профилактика рецидивов.....	192
2.4.3. Другие мероприятия	193
3. Проведение ВААРТ у ПИН с ВИЧ/СПИДом	193
3.1. Выбор схемы ВААРТ	194
3.2. Схемы ВААРТ, рекомендованные для ПИН	195
3.3. Гепатотоксичность АРВ-препаратов	196
3.4. Тактика ведения ПИН с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией	196
3.5. Тактика ведения ПИН с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией	197
3.6. Приверженность лечению.....	198
3.6.1. Факторы, влияющие на соблюдение режима лечения	198

4. Ведение ПИН в процессе лечения.....	199
4.1. Наблюдение за ходом заместительной терапии.....	199
4.2. Мониторинг лабораторных показателей.....	200
4.3. Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов	200
4.4. Лекарственные взаимодействия у ПИН	200
4.4.1. Метадон и АРВ-препараты.....	201
4.4.2. Метадон и другие препараты.....	203
4.4.3. Бупренорфин и АРВ-препараты	206
4.4.4. Нелегальные/рекреационные наркотики и АРВ-препараты.....	207
4.5. Помощь в соблюдении режима лечения и наблюдение.....	209
4.6. Тактика при острой и хронической боли (в том числе у пациентов, получающих ЗТО).....	210
4.6.1. Лечение боли у пациентов, получающих метадон.....	210
4.6.2. Лечение боли у пациентов, получающих бупренорфин.....	210
V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	212
Приложение 1. Индекс тяжести зависимости (ASI), Европейская версия 6 (EuroASI6)	213
Приложение 2. Перечень алкогольных напитков и наркотиков.....	235
Приложение 3. Перечень симптомов психических расстройств по МКБ-10: блок синдромов потребления психоактивных веществ.....	236
Приложение 4. Признаки и симптомы, указывающие на возможную зависимость или ее осложнения	237
Приложение 5. Опросник по оценке риска инфицирования вирусами, передающимися с кровью	239
Библиография.....	244

I. Основные принципы

Наркотическая зависимость – это сложное состояние, оказывающее глубокое воздействие на здоровье потребителей наркотиков, а также на благополучие населения и систему здравоохранения в целом, особенно если речь идет об инъекционных наркотиках. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и другие организации призывают повышать доступность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), подчеркивая, что потребители инъекционных наркотиков (ПИН) должны иметь справедливый и равный доступ к профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, включая ВААРТ (1). Хотя этот протокол был составлен для государств Европейского региона ВОЗ, он также будет полезен и для других стран, в которых существует проблема лечения ВИЧ/СПИДа у ПИН.

Хотя ПИН составляют подавляющее большинство инфицированных ВИЧ в Восточной Европе, ВААРТ они получают реже других (2–4). Потребителям наркотиков сложнее получить ВААРТ, и они чаще других начинают лечение на более поздних стадиях инфекции (5). Даже в развитых странах с относительно высокой доступностью медицинской помощи, пациенты, которые употребляли или употребляют инъекционные наркотики, реже имеют возможность получать ВААРТ (6–9). Во многих исследованиях показано, что врачи неохотно назначают антиретровирусную терапию (АРТ) ВИЧ-инфицированным ПИН из-за распространенного предубеждения, что они не будут соблюдать режим лечения, а это, в свою очередь, может привести к развитию устойчивости к антиретровирусным препаратам (АРВ-препаратам). Однако исследования показывают, что частота развития лекарственной устойчивости у ПИН и у пациентов, не употребляющих наркотики, одинакова (10). Если всесторонняя медицинская помощь оказывается непредвзято и справедливо, то большая часть ПИН охотно соглашается на лечение ВИЧ-инфекции и соблюдает врачебные рекомендации. Особенно хороших результатов удается достичь в тех случаях, когда лечение ВИЧ/СПИДа сочетается с лечением наркозависимости (включая мероприятия по снижению вреда, детоксикации и заместительной терапии) и психосоциальной поддержкой (1, 4, 11–13).

ВОЗ имеет большой опыт в области профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа у ПИН и заключенных. Этот опыт отражен в многочисленных резолюциях, заявлениях, меморандумах и технических докладах ВОЗ и Организации Объединенных Наций (ООН). В настоящее время эта работа опирается на научно обоснованную концепцию снижения вреда. В *Докладе экспертной комиссии ВОЗ по наркозависимости* от 1974 года говорится, что программы должны быть направлены на предупреждение и облегчение проблем, связанных с потреблением наркотиков, а не на борьбу с самим потреблением наркотиков. С развитием эпидемии ВИЧ-инфекции данное положение стало еще более актуальным и легло в основу тактики ВОЗ для общественного здравоохранения по решению проблем, связанных с потреблением наркотиков, в рамках программ снижения вреда (14).

Термин «снижение вреда» иногда используется по отношению ко всем негативным последствиям потребления наркотиков, однако в контексте ВИЧ/СПИДа ВОЗ использует этот термин для обозначения комплекса научно обоснованных мер, направленных на снижение риска передачи ВИЧ и последствий ВИЧ/СПИДа при потреблении наркотиков, особенно инъекционных. Однако этот подход так же эффективен в отношении других инфекций, передающихся с кровью (особенно гепатита С), передозировки и других негативных последствий для здоровья отдельного человека и благополучия общества. Всесторонняя стратегия предотвращения эпидемии ВИЧ-инфекции там, где ее основной движущей силой является потребление наркотиков, должна включать программы, направленные на первичную профилактику потребления

наркотиков. Однако подход ВОЗ рассчитан на деятельность в рамках сектора здравоохранения¹, в частности среди активных потребителей наркотиков и заключенных. ВОЗ признает, что профилактика и лечение ВИЧ/СПИДа среди потребителей наркотиков и заключенных требует всестороннего подхода и широкого ряда мероприятий.

В мае 2003 г. 56-я Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила *Глобальную стратегию сектора здравоохранения в области ВИЧ/СПИДа на 2003–2007 гг.*, в которой перечислены основные направления деятельности этого сектора в отношении ВИЧ/СПИДа, включая «...проведение программ снижения вреда среди потребителей инъекционных наркотиков, в частности обеспечение доступности стерильных средств для инъекций, лечение наркозависимости и работу с населением, с целью снижения частоты потребления инъекционных наркотиков» (15).

Недавно ВОЗ вновь заявила о необходимости обеспечить всеобщую доступность профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа для тех, кто в этом нуждается, а также о приоритетности программ снижения вреда, что нашло отражение в ряде технических докладов и пресс-релизах (1, 14–23).

Европейское региональное бюро ВОЗ всегда находилось на переднем рубеже внедрения программ по снижению вреда от наркотиков. В 1998 г. Европейское бюро совместно с Объединенной программой ООН по СПИДу (ЮНЭЙДС) и Советом Европы опубликовало основные принципы эффективной профилактики ВИЧ-инфекции среди ПИН. Эта публикация стала одной из первых публикаций ООН, в которой были изложены основные принципы эффективной профилактики распространения ВИЧ-инфекции среди ПИН, указано на необходимость обеспечения стерильными принадлежностями для инъекций и заместительной терапии опиоидами (ЗТО). В настоящее время Европейское бюро в своей работе по снижению вреда руководствуется Резолюцией EUR/RC52/R9 2002 г. Регионального европейского комитета ВОЗ *Усиление деятельности по борьбе с ВИЧ/СПИДом в Европейском регионе ВОЗ*, которая призывает государства–члены ВОЗ:

«...способствовать широкому распространению целевых, научно обоснованных мероприятий по профилактике, лечению и снижению вреда (например, распространение шприцев и игл, дезинфицирующих средств и презервативов, добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ, заместительная терапия, диагностика и лечение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) среди уязвимых или подверженных высокому риску групп населения, включая заключенных тюрем, в соответствии с национальной политикой».

В феврале 2004 г. Европейское региональное бюро ВОЗ участвовало в разработке исторической Дублинской декларации по сотрудничеству в борьбе с ВИЧ/СПИДом в Европе и Средней Азии, в которой все государства–члены Европейского региона пришли к следующему соглашению:

«Необходимо облегчить доступ ПИН к профилактике и лечению наркозависимости и программам снижения вреда, оказывая всяческое содействие широкому предоставлению услуг по профилактике и лечению наркозависимости и программам снижения вреда² (в частности распространению шприцев и игл, дезинфицирующих средств и презервативов, добровольному

¹ «Сектор здравоохранения - это широкий спектр государственных и частных медицинских учреждений и служб (включая оздоровительные, профилактические, диагностические, лечебные и восстановительные), министерства здравоохранения, неправительственные организации, общественные группы и профессиональные ассоциации, а также структуры, непосредственно связанные с системой здравоохранения (например, фармацевтическая промышленность и учебные заведения)». *The Global Health Sector Strategy for HIV/AIDS 2003-2007* (15).

² Согласно рекомендациям ВОЗ, для изменения эпидемиологической ситуации среди ПИН не менее 60% из них должны иметь доступ к услугам по лечению наркозависимости и программам снижения вреда.

консультированию и тестированию на ВИЧ, заместительной терапии, диагностике и лечению ИППП) в соответствии с национальной политикой...». (17).

Необходимо руководствоваться следующими принципами при оказании помощи людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ), которые потребляют инъекционные наркотики:

- ВААРТ у этой категории ВИЧ-инфицированных пациентов так же эффективна, как и у остальных пациентов.
- При адекватной поддержке как бывшие, так и активные ПИН, могут так же строго соблюдать режим лечения, как и остальные пациенты, и должны иметь равный с ними доступ к ВААРТ.
- Сам факт употребления наркотиков в прошлом или в настоящем не должен влиять на решение о назначении ВААРТ.
- При проведении ВААРТ необходимо уделять внимание особым потребностям активных и бывших ПИН, включая потребность в лечении наркозависимости, сопутствующих инфекций и других заболеваний.
- Политика общественного здравоохранения, учитывающая необходимость лечения и наркозависимости, и ВИЧ-инфекции, приводит к улучшению самочувствия пациентов, снижает стигматизацию и способствует предоставлению полноценной, этически выдержанной медицинской помощи.
- Наилучших результатов можно добиться при сочетании мер по профилактике, лечению, оказанию помощи и поддержки в рамках программы снижения вреда.
- Программа снижения вреда эффективно поддерживает профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия, проводимые для ПИН.
- Высококачественная заместительная терапия является важным компонентом помощи при ВИЧ-инфекции. Это один из наиболее эффективных методов лечения опиоидной зависимости.
- Необходимо обеспечить ПИН дружелюбную обстановку, соблюдение прав и уважение достоинства, а также расширять и улучшать их доступ к лечению наркотической зависимости.
- Страны, в которых эпидемия ВИЧ-инфекции распространяется в основном за счет потребления инъекционных наркотиков, должны предпринять экстренные меры по удовлетворению потребности ПИН в профилактике и лечении, включая программы снижения вреда, заместительную терапию и всеобщую доступность ВААРТ.

II. Общие сведения

1. Эпидемиология ВИЧ-инфекции и потребления инъекционных наркотиков

По оценкам, к концу 2003 г. в мире насчитывалось примерно 13,2 млн ПИН, причем большинство из них – 10,3 млн (78%) – в развивающихся странах и странах с переходной экономикой. Число ПИН в Западной Европе оценивается в 1,2 млн человек, в Восточной Европе и Средней Азии – в 3,2 млн человек (24). Во многих странах потребление инъекционных наркотиков и половые контакты с ПИН служат основными путями распространения ВИЧ-инфекции. Эпидемиологические исследования показывают, что, по крайней мере, 10% новых случаев ВИЧ-инфекции в мире (а если исключить Африку, то 30%) связаны с потреблением инъекционных наркотиков, и примерно 3 млн бывших и активных ПИН инфицированы ВИЧ или больны СПИДом (25, 26).

В Восточной Европе рост эпидемии ВИЧ-инфекции почти полностью обусловлен потреблением инъекционных наркотиков. Самая высокая заболеваемость и распространенность инфекции отмечена в Эстонии, Российской Федерации и Украине (27, 28). В Западной Европе распространенность ВИЧ-инфекции среди ПИН широко варьирует; при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Испании, Италии и Португалии (24). Наиболее тяжелая обстановка сложилась в странах с ограниченным доступом к профилактике, помощи и лечению, то есть там, где программы обмена игл и шприцев и заместительная терапия малодоступны или незаконны, а борьба с потреблением наркотиков сводится в основном к карательным мерам (29, 30).

Для тех эпидемий ВИЧ-инфекции, движущим фактором которых является потребление наркотиков, характерен стремительный рост. Иногда за несколько лет распространенность ВИЧ-инфекции среди ПИН возрастала с 1 до 70% (31, 32). Кроме того, быстрое увеличение потребления инъекционных наркотиков часто совпадает с самым быстрым распространением ВИЧ/СПИДа. Эпидемия ВИЧ-инфекции среди ПИН обычно начинается с молодых, сексуально активных мужчин. Затем происходит заражение их половых партнеров - мужчин и женщин, после чего инфекция передается детям от инфицированных матерей. Коммерческий секс служит передаточным звеном между различными слоями населения, поскольку сексуальные услуги оплачиваются наркотиками или предоставляются для приобретения наркотиков (33).

Ограниченная доступность профилактики и лечения (особенно программ снижения вреда), высокий риск заражения инфекциями, передающимися с кровью через общие иглы, шприцы, растворы и другие средства, которые используются для инъекций наркотиков, объясняют стремительный рост эпидемии. Дополнительным фактором служит высокий уровень вiremии в первые недели и месяцы после сероконверсии, который может объяснять высокую частоту передачи ВИЧ среди ПИН (4). Кроме того, распространению ВИЧ-инфекции среди ПИН способствует ряд социальных факторов (34).

2. Медицинские и социальные последствия потребления инъекционных наркотиков

Наркотическая зависимость – это комплексное клиническое состояние, которое включает физический и психосоциальный компоненты, и ассоциируется с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и высоким риском летального исхода. Наркотическая зависимость (особенно опиоидная) является хроническим рецидивирующим заболеванием, с которым трудно бороться из-за навязчивой и непреодолимой тяги к наркотику, заставляющей человека прибегать к

нему даже под угрозой тяжелых социальных последствий и утраты здоровья (35). Для лиц, зависимых от наркотиков, характерен ряд медицинских, психологических и социальных проблем, которые необходимо учитывать при планировании и оказании медицинской помощи ЛЖВ.

2.1. Медицинские проблемы

Помимо ВИЧ-инфекции у ПИН наблюдается целый ряд сопутствующих инфекций и заболеваний, а также имеются медицинские проблемы, связанные с потреблением инъекционных наркотиков.

К наиболее распространенным у ПИН заболеваниям и состояниям относятся:

- передающиеся с кровью вирусные инфекции, включая, гепатиты В, С и D (дельта), вызывающие поражение печени;
- бактериальные инфекции (36):
 - туберкулез,
 - бактериальная пневмония,
 - эндокардит,
 - сепсис;
- отравление наркотиками (передозировка);
- алкогольная зависимость и алкогольное поражение печени;
- комбинированная зависимость;
- психические расстройства, в том числе депрессия.

У некоторых ПИН симптомы психического заболевания могут наблюдаться давно, но соответствующий диагноз им не поставлен и они не получают лечения. Ряд психических нарушений может возникать в результате злоупотребления алкоголем, кокаином и опиоидами или усугубляться ими. Наркотические средства могут использоваться для самолечения симптомов психических расстройств и подменять эффективную терапию. Отмечено существенное повышение частоты большой депрессии и самоубийств у ВИЧ-инфицированных ПИН, которая даже превышает и без того высокую частоту депрессии и самоубийств у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (37–39).

К другим, часто наблюдающимся у ПИН проблемам, относятся:

- тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии;
- ограниченные поражения мягких тканей и сосудов, включая кожные абсцессы и тромбофлебит;
- повышенный риск респираторных и связанных с курением заболеваний, хронические болезни.

2.2. Социальные проблемы

При широко распространенном мнении, что потребители наркотиков не в состоянии соблюдать режим ВААРТ, упускается из виду, что этому могут способствовать другие проблемы, с которыми сталкиваются многие ПИН: социальная нестабильность, нищета, психические заболевания, нарушение прав человека и отсутствие взаимопонимания с врачами.

К самым распространенным социальным проблемам, с которыми сталкиваются ПИН, относятся:

- стигматизация, дискриминация и низкий социальный статус;
- нищета;
- бездомность;
- безработица;
- разлад в семейной и общественной жизни;
- криминальное поведение и заключение в тюрьму.

2.2.1. Стигматизация, дискриминация и низкий социальный статус

Помимо ВИЧ-инфекции потребление наркотиков является широко распространенным источником стигматизации и дискриминации.

- Стигма, связанная с потреблением наркотиков, часто усиливается из-за того, что, как правило, это действие является незаконным и носит скрытый характер, а также из-за отсутствия правовой защиты в отношении лиц, употребляющих наркотики.
- Потребители наркотиков неохотно посещают медицинские учреждения из-за стигматизации и дискриминации. Страх подвергнуться дискриминации заставляет многих ВИЧ-инфицированных лиц скрывать свое пристрастие к наркотикам от специалистов, оказывающих помощь при ВИЧ/СПИДе. Это повышает риск диагностических ошибок и лекарственных взаимодействий между назначенными АРВ-препаратами и наркотиками (4).
- Многие ПИН живут за гранью общепринятых социальных и экономических норм; от них отказались семьи.
- У людей, особенно уязвимых перед лицом нищеты, расовой дискриминации, болезней, не имеющих образования и работы, риск стать потребителем наркотиков особенно высок.
- Социальные проблемы, в том числе стигматизация и дискриминация, связанные с употреблением наркотиков и положительным ВИЧ-статусом в свою очередь усиливают тягу к наркотикам.

2.2.2. Исправительные учреждения

Экономические проблемы, вызванные наркозависимостью, и преступления, которые совершаются для их решения, приводят к тому, что в большинстве стран значительная доля ПИН периодически попадает в тюрьму. Во многих странах в закрытых учреждениях основным видом лечения наркозависимости является та или иная форма принудительной детоксикации или воздержания. Эффективность такого лечения наркозависимости не доказана. Кроме того, содержание ПИН в местах лишения свободы сопряжено с рядом дополнительных медицинских и других проблем. К ним относятся:

- опасные методы введения наркотиков, сопровождающиеся риском заражения и передачи вирусных гепатитов и других инфекций;
- туберкулез (особенно полирезистентный туберкулез);
- высокий риск передачи ВИЧ и других ИППП при незащищенных половых контактах между заключенными;
- повышенный риск передозировки наркотика после освобождения;
- физическое и сексуальное насилие;
- депрессия и тревожные расстройства;
- самоубийство.

Вспышки ВИЧ-инфекции в тюрьмах отмечены в ряде стран. Это может стать источником или дополнительным фактором еще более широкого распространения эпидемии ВИЧ-инфекции.

3. Заместительная терапия опиоидами

По всему миру насчитывается около полумиллиона тех, кто страдает опиоидной зависимостью и получает заместительную терапию метадонем, в том числе почти 400 000 человек – в Европейском регионе (19, 40). Их число растет практически во всех регионах мира. Заместительная терапия метадонем была введена сначала в Австралии, США и странах Западной Европы. Затем ее стали применять в странах Центральной и Восточной Европы, Восточного Средиземноморья и Азии. Терапевтическая потребность в метадоне в некоторых европейских странах удовлетворяется на 80%, в других – в гораздо меньшем объеме. В Европейском регионе метадон используется в 76% программ заместительной терапии (41). В США в конце 1998 г. заместительную терапию метадонем получали 179 329 пациентов, сегодня эта цифра составляет от 200 000 до 300 000 человек. Метадон используется также в Австралии, Аргентине, Ин-

донезии, Иране, Канаде, Китае, Новой Зеландии, Таиланде и других странах. По прогнозам, в ближайшие 5 лет заместительную терапию метадонотерапией будет получать миллион человек.

Заместительную терапию бупренорфином во всем мире получают около 200 000 человек, и их число растет практически во всех регионах. Самый богатый опыт использования бупренорфина накоплен во Франции, где с 1995 г. препарат широко применяется врачами общей практики. К 1998 г. во Франции бупренорфин получали около 65 000 пациентов ежегодно, к 2001 г. – 74 000 пациентов в год, тогда как метадон применялся у 9600 пациентов (42). В Австралии бупренорфин был разрешен для лечения опиоидной зависимости в 2001 г., а к июню 2003 г. этот препарат получал 8641 пациент. В 2005 г. бупренорфин был одобрен во многих странах, включая Австралию, Австрию, Бельгию, Великобританию, Германию, Грецию, Данию, Израиль, Индию, Индонезию, Исландию, Италию, Китай (особый административный район Гонконг), Литву, Люксембург, Малайзию, Нидерланды, Норвегию, Португалию, Сингапур, Словацкую Республику, Словению, США, Украину, Финляндию, Францию, Чешскую Республику, Швейцарию, Швецию, Эстонию и ЮАР.

III. Организация помощи и лечения

1. Услуги для ПИН

Организация работы служб, занимающихся профилактикой, лечением и реабилитацией при ВИЧ-инфекции, а также координация этой работы являются важным условием успешного лечения ПИН. Программы лечения ВИЧ-инфекции должны быть связаны с программами снижения вреда. Это необходимо для того, чтобы максимально охватить и удержать ПИН в лечебной программе, а также обеспечить им консультирование по снижению риска и доступность необходимых принадлежностей, включая презервативы, стерильные иглы, шприцы и др. Благодаря стабилизации поведения ПИН методы снижения вреда, включая заместительную терапию, могут сократить медицинские и психосоциальные последствия потребления наркотиков и облегчить лечение ВИЧ-инфекции.

При лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с наркозависимостью необходимо наладить координацию работы служб четырех видов:

- общей медицинской практики и инфекционных клиник;
- снижения вреда;
- наркологической помощи;
- психологической и социальной помощи.

Работа с населением (аутрич) поможет обеспечить надежное взаимодействие между местными организациями, представляющими интересы ПИН, а также привлечь просветителей и консультантов на основе «равный равному» из этих организаций.

1.1. Общая медицинская практика

1.1.1. Принципы

Успешное оказание медицинской помощи, включая ВААРТ, для активных потребителей наркотиков должно соответствовать нескольким важным принципам. Медицинская помощь должна быть:

- доступной;
- бесплатной;
- дружественной, предоставляться непредвзято настроенным персоналом без осуждения;
- удовлетворяющей индивидуальным потребностям;
- непрерывной (через систему направлений), обеспечивающей взаимодействие между медицинскими учреждениями, социальными службами, объединениями ПИН и семьями.

1.1.2. Многопрофильный подход

ВОЗ выступает за многопрофильный подход к оказанию медицинской помощи ЛЖВ. Медицинская бригада должна иметь опыт наркологической помощи. На регулярных совещаниях бригада должна обсуждать состояние получающих лечение ПИН и дальнейший план действий. Обычно в такую бригаду входят:

- врач (терапевт, инфекционист или другой специалист);
- медицинская сестра;
- социальный работник;
- консультант;
- специалист по лечению наркозависимости.³

³ Это может быть специалист по лечению наркозависимости, психиатр, психотерапевт и/или (в странах Восточной Европы) нарколог.

Психиатры и психиатрическая помощь не всегда являются наиболее оптимальными для лечения наркозависимости. Многие осложнения, требующие медицинского вмешательства, входят, скорее, в компетенцию терапевтов. Существует также риск дополнительной стигматизации пациента из-за лечения у психиатра, особенно если у этого пациента нет сопутствующих психических заболеваний.

1.1.3. Компоненты помощи

Основная трудность в оказании медицинской помощи ПИН независимо от их ВИЧ-статуса заключается в необходимости одновременного участия соответствующих служб в решении медицинских и психологических проблем.

Медицинская помощь должна быть всесторонней и включать:

- лечение ВИЧ-инфекции;
- лечение наркозависимости, в том числе ЗТО;
- диагностику и лечение других сопутствующих заболеваний и осложнений инъекционного потребления наркотиков (см. раздел II.2.1);
- профилактику и лечение оппортунистических инфекций, обусловленных ВИЧ-инфекцией;⁴
- вакцинацию против инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ);⁵
- паллиативную помощь на поздних стадиях болезни.⁶

Медицинская помощь ПИН должна также включать:

- поддержку в соблюдении режима терапии;
- снижение риска, связанного с потреблением наркотиков и рискованным сексуальным поведением;
- поддержку половых партнеров;
- решение социальных вопросов (через службы социальной помощи);
- борьбу со стигматизацией и дискриминацией:
 - обеспечение соблюдения прав человека по отношению к ПИН, а также качественной медицинской помощью, включая ВААРТ;
 - контроль за тем, чтобы медицинские работники не допускали предвзятости и негативного отношения к пациентам; помнили о том, как это может отразиться на пациентах; демонстрировали профессионализм и стремились добиться успешных результатов лечения наркозависимости и ВААРТ;
 - гарантия конфиденциальности.

Доступность такой помощи обеспечит доверие к программе, а ее отсутствие будет свидетельствовать о пренебрежении первостепенными потребностями ПИН (43).

1.2. Снижение вреда

Мероприятия по снижению вреда направлены на уменьшение негативных медицинских, социальных и экономических последствий потребления психоактивных веществ для самих потребителей, их семей и окружения, не требуя обязательного воздержания от наркотиков или сокращения их потребления. Адекватная и доступная поддержка со стороны непредвзято настроенного медицинского персонала через специальные программы на местах и работа с насе-

⁴ В частности, пневмоцистной пневмонии (вызванной *Pneumocystis jirovecii*), кандидоза, криптококкоза, токсоплазмоза, инфекций, вызванных атипичными микобактериями и цитомегаловирусом. Необходимо учитывать взаимодействия между противогрибковыми препаратами, часто применяющимися при кандидозе и криптококкозе, и метадоном.

⁵ См. Протокол 8 «Профилактика гепатитов А, В, С и воздействия других гепатотоксических факторов у людей, живущих с ВИЧ» и протокол 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».

⁶ См. Протокол 3 «Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ».

лением продемонстрировали на практике свою высокую эффективность. Комплексные программы снижения вреда позволяют сократить заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди ПИН (16, 44–46).

Ключевые компоненты эффективной программы снижения вреда для потребителей наркотиков, включают:

- работу с населением (аутрич), особенно с привлечением бывших ПИН;
- предоставление информации, способствующей изменению поведения, в частности о мерах по снижению риска;
- обеспечение доступности игл и шприцев и возврата использованных;
- лечение наркозависимости, в частности предоставление ЗТО;
- консультирование и тестирование на ВИЧ;
- распространение презервативов, профилактику и лечение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП);
- первичную медицинскую помощь, включая вакцинацию против гепатита В, лечение венозных осложнений, язв и абсцессов, лечение отравлений при передозировке наркотиков;
- благоприятную государственную и правовую политику.

Службы по снижению вреда должны участвовать в следующих видах деятельности:

- предоставление лечения ВИЧ-инфекции (по возможности), включая непосредственное проведение АРТ;
- поддержка соблюдения режима АРТ, включая контакты с теми ПИН, которые прекратили лечение;
- обеспечение доступности специалистов и служб, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции и наркозависимости;
- предоставление информации по следующим вопросам:
 - менее опасное потребление наркотиков и профилактика ВИЧ-инфекции,
 - возможные взаимодействия между психоактивными веществами и препаратами для лечения ВИЧ-инфекции,
 - АРТ, включая тактику при появлении побочных эффектов;
- направление в другие службы, работающие по программам снижения вреда, включая наркологические службы, органы социальной защиты и другие медицинские учреждения;
- планирование лечения ВИЧ-инфекции для ПИН;
- выездная работа (аутрич) среди ПИН с целью консультирования, тестирования на ВИЧ, помощи и лечения.

1.3. Лечение наркозависимости и заместительная терапия опиоидами

Помощь пациентам с наркозависимостью должны оказывать специалисты разного профиля, включая врачей, медицинских сестер, выездных работников, социальных работников и фармацевтов (47). Необходимо, чтобы государственные и неправительственные организации, а также общественные объединения содействовали оказанию помощи. Лечение наркозависимости, включая ЗТО, создает множество преимуществ при осуществлении профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа, а именно:

- облегчает доступ к лечению и помощи при ВИЧ-инфекции, а также к общей медицинской помощи;
- удерживает активных потребителей наркотиков в лечебном процессе;
- снижает риск передачи ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и бактериальных инфекций;
- снижает необходимость в госпитализации;
- улучшает и облегчает процесс соблюдения режима ВААРТ и клинического наблюдения (1, 3, 11, 45, 48–51).

Кроме того, наркологическое лечение помогает:

- снизить потребление нелегальных опиоидных наркотиков;

- уменьшить частоту противоправных действий;
- снизить смертность из-за передозировки наркотиков;
- скорректировать поведение, сопровождающееся высоким риском передачи ВИЧ;
- улучшить социальную интеграцию потребителей наркотиков.

Преимущества программ заместительной терапии максимально реализуются при условии:

- назначения высоких, а не низких доз метадона или бупренорфина;
- ориентации программ на замещение наркотиков, а не на полный отказ от них;
- предоставления услуг по диагностике и лечению сопутствующих психических заболеваний, а также помощи в решении социальных проблем;
- заключения договора между пациентом и врачом или введения системы поощрений, а также консультирования для сокращения приема наркотиков;
- обеспечения доступности медицинских служб, включая удобство расположения, часы работы и оплату;
- создания благоприятной обстановки (52–54).

При доступности ЗТО необходимо предусмотреть возможность одновременного лечения ВИЧ-инфекции и проведения ВААРТ там же, где проводится заместительная терапия. Этот подход способствует:

- достижению максимального контроля лечения;
- повышению эффективности лечения;
- снижению риска развития устойчивости к АРВ-препаратам;
- облегчению контроля возникновения лекарственного взаимодействия между метадоном и препаратами для лечения ВИЧ-инфекции.

Другие преимущества проведения ВААРТ по месту предоставления ЗТО включают:

- одновременное длительное лечение наркозависимости и ВИЧ-инфекции;
- возможность приема АРВ-препаратов под контролем медицинского работника у пациентов, ежедневно посещающих клинику для получения метадона;⁷
- приобретение опыта лечения заболеваний, связанных с потреблением наркотиков (1, 51).

По имеющимся данным, прием препаратов под контролем медработника – эффективный способ проведения ВААРТ у пациентов с наркозависимостью. При проведении ВААРТ и заместительной терапии метадоном рекомендуется контролировать прием препаратов медицинскими работниками, поскольку при этом:

- у значительного числа пациентов удастся добиться максимально возможного снижения вирусной нагрузки (11);
- достигается более высокий уровень подавления вируса, чем при стандартном лечении или при другой тактике, направленной на соблюдение режима терапии (48);
- сводится к минимуму влияние ВААРТ на повседневную жизнь ПИН.

1.4. Психосоциальная поддержка

Для ПИН важно предусмотреть одновременное оказание медицинской и психосоциальной помощи. В зависимости от потребностей пациентов необходимо обеспечить им доступность широкого спектра служб, специализирующихся на психосоциальной помощи, включая:

- службы поддержки приверженности АРТ;
- службы психологической помощи, предоставляющие услуги по групповой психотерапии для ПИН и членов их семей;
- группы взаимопомощи («равный равному»);
- просветительские программы;

⁷ При необходимости, потребуется также выдать вторую дозу АРВ-препарата для приема на дому.

- службы психологической и психиатрической помощи для диагностики и лечения психических расстройств;
- службы социальной помощи для решения жилищных проблем, помощи в трудоустройстве и материальном обеспечении, в решении юридических вопросов и преодоления дискриминации и др.

Бывшим ПИН часто удается добиться замечательных успехов в просвещении и мотивации активных ПИН:

- убеждая их в доступности эффективных мер по профилактике, лечению и помощи;
- помогая в подготовке к лечению, например, предупреждая о возможных побочных эффектах АРТ;
- поддерживая приверженность режиму АРТ и других видов терапии.

2. Модели всесторонней помощи ПИН при ВИЧ/СПИДе

Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе, включая ВААРТ, должны быть составной частью плана всесторонней помощи. Объединение или интеграция служб по лечению ВИЧ-инфекции и наркозависимости дают возможность предотвратить распространение ВИЧ-инфекции, способствовать соблюдению режима АРТ и заместительной терапии, а также повысить общее качество помощи. Комплексные службы накапливают опыт эффективного лечения наркозависимости и ВИЧ-инфекции. Есть несколько моделей эффективного сочетания профилактики, лечения и помощи при ВИЧ-инфекции с лечением наркозависимости, в частности:

- лечение ВИЧ-инфекции и наркозависимости в одном учреждении:
 - медицинская помощь при ВИЧ/СПИДе предоставляется в наркологических учреждениях; или
 - лечение наркозависимости проводится в учреждениях, специализирующихся на лечении ВИЧ-инфекции;⁸
- лечение ВИЧ-инфекции и наркозависимости проводится в разных учреждениях, но находящихся в непосредственной близости друг от друга, тесно взаимодействующих между собой и выдающих направления в другие необходимые службы;
- лечение ВИЧ-инфекции и наркозависимости проводится в учреждениях первичной медицинской помощи врачами общей практики и специалистами, ведущими амбулаторный прием.

Эффективность этих моделей будет зависеть от инфраструктуры и организации системы здравоохранения. При наличии специализированных учреждений (например, наркологических центров и терапевтических отделений) распространенной практикой является скоординированное ведение общих пациентов.

3. Исправительные учреждения

Очень важно охватить ПИН, находящихся в тюрьмах и других исправительных учреждениях, поскольку в этих местах повышен риск ВИЧ-инфекции и наркозависимости. Заключенным ПИН необходимо предоставить тот же перечень услуг, что и находящимся на свободе, включая ВААРТ. Лечение ВИЧ-инфекции и наркозависимости может начинаться до помещения

⁸ Одним из вариантов объединенной службы является организация передвижной медицинской помощи, связанной, например, с центром по лечению ВИЧ-инфекции, наркологической службой или программой по снижению вреда. Передвижные службы могут проводить скрининг на ВИЧ-инфекцию и ИППП, проводить лечение ВИЧ-инфекции, направлять на наркологическое и психиатрическое лечение, а также в другие медицинские учреждения.

в исправительное учреждение, и в этом случае ВААРТ необходимо продолжать и в местах лишения свободы (55).

Проведение мероприятий по профилактике, лечению и снижению вреда в исправительных учреждениях среди ПИН полезно не только для них самих, но и для общества в целом (22, 56, 57). Всесторонние программы должны включать:

- предоставление информации, обучение и просвещение по вопросам ВИЧ-инфекции;
- добровольное тестирование и консультирование;
- предоставление презервативов;
- предоставление хлорных растворов и других дезинфицирующих средств;
- обмен игл и шприцев;
- заместительную терапию;
- медицинскую помощь заключенным с наркозависимостью в соответствии с общепринятыми стандартами лечения;
- медицинскую помощь при ВИЧ/СПИДе (включая АРТ), гепатите и туберкулезе;
- преемственность помощи путем налаживания связей со службами, работающими в сообществе;
- решение других проблем, связанных с наркозависимостью.

Необходимо гарантировать преемственность оказания помощи заключенным после освобождения (58). Это требует налаживания тесных контактов между сообществами и наркологическими центрами, тюрьмами, исправительно-трудовыми лагерями и другими исправительными учреждениями, поскольку многие заключенные бывают осуждены неоднократно и вновь попадают в закрытые учреждения. Пребывание в закрытых учреждениях должно рассматриваться как возможность профилактики ВИЧ-инфекции, лечения и реабилитации, поэтому деятельность, которая осуществляется в них, должна контролироваться и оцениваться по самым разным показателям (потребление наркотиков, ВИЧ-инфицирование и социальные вопросы).

ВОЗ разработала рекомендации по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции в исправительных учреждениях и других закрытых заведениях (59, 60).

IV. Медицинская помощь ВИЧ-инфицированным ПИН

1. Первичное обследование

При оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным ПИН необходимо учитывать характер потребления наркотиков, наличие наркотической зависимости, психологических и социальных проблем, а также медицинских осложнений, связанных с употреблением инъекционных наркотиков и ВИЧ-инфекцией.

1.1. Оценка потребления наркотиков и зависимости от них

Для скрининга и начальной оценки потребления наркотиков и наркозависимости необходимо использовать стандартные методы обследования. Ниже в тексте, а также в приложениях даны инструменты, рекомендуемые для скрининга и оценки. В Европе предпочтение отдается Европейской версии Индекса тяжести зависимости (EuroASI, версия 6) (Приложение 1). Любые виды скрининга и обследования должны проводиться добровольно, после получения информированного согласия и объяснения, почему медикам необходимо знать о проблемах пациента, связанных с наркотиками. Пациенты часто утаивают факт приема наркотиков, поэтому все они должны проходить скрининг на потребление наркотиков и наркозависимость.

Пациенты, которые признают, что употребляют наркотики, а также те, кто не признают этого, но имеют характерные признаки или симптомы (например, следы от инъекций), должны проходить дополнительное обследование. Важно диагностировать наркозависимость, поскольку ее наличие влияет на тактику ведения пациента. Простую и быструю первичную оценку наркозависимости могут проводить неспециалисты, используя 10 вопросов, адаптированных из «Перечня симптомов психических расстройств», *Международной статистической классификации болезней* 10-го пересмотра (МКБ-10) (Приложение 3).

Обычно оценка потребления наркотиков и наркозависимости включает сбор анамнеза о потреблении наркотиков и наркологическом лечении, а также физикальное исследование. Наркологический анамнез должен включать следующую информацию:

- перечень потреблявшихся веществ, включая алкоголь и комбинации психоактивных веществ, а также возраст пациента на момент начала потребления;
- способ потребления наркотиков;
- активность потребления в течение жизни, в последнее время и на момент обследования;
- изменение действия наркотиков со временем;
- анамнез толерантности, передозировок и абстинентного синдрома;
- периоды абстиненции и попытки отказа от наркотиков;
- осложнения, связанные с потреблением наркотиков (гепатит, абсцессы и др.);
- текущие проблемы, включая тяжесть зависимости;
- характер и результаты предшествующего лечения наркозависимости.

При физикальном исследовании можно обнаружить признаки употребления наркотиков и/или осложнений, связанных с их приемом. Полезно использовать список характерных признаков и симптомов (Приложение 4). При планировании лечения необходимо выявить и учесть соматические осложнения опиоидной или других видов зависимости.

Дальнейшая оценка тяжести наркозависимости и планирование лечения должны проводиться наркологом или другим специалистом соответствующей квалификации, либо в тесном взаимодействии с ними. Кроме того, следует оценить риск инфекций, передающихся с кровью,

обусловленный опасными формами поведения, используя стандартные опросники, например «Опросник по оценке риска инфицирования вирусами, передающимися с кровью» (Приложение 5).

1.2. Первичная оценка ВИЧ-статуса

Первичное обследование ПИН на ВИЧ-инфекцию проводится по общей схеме и не отличается от обследования лиц, не употребляющих наркотики. Медицинские учреждения, предоставляющие услуги ПИН, должны предлагать консультирование и тестирование на ВИЧ всем своим пациентам и обеспечивать их необходимой информацией. Медработники должны объяснять пациентам, что тестирование на ВИЧ важно для определения дальнейшей тактики оказания помощи. Однако пациент вправе отказаться от тестирования. Первичное обследование на ВИЧ-инфекцию должно включать следующие этапы:

- дотестовое консультирование и информирование;
- серологическое тестирование на антитела к ВИЧ (обычно иммуноферментный анализ (ИФА) и/или экспресс-тест) и подтверждение результата с помощью иммуноблоттинга;
- послетестовое консультирование по снижению рискованных форм поведения, которое проводится независимо от результатов тестирования.

1.3. Дальнейшее клиническое обследование

Для определения тактики ведения ВИЧ-инфицированных ПИН требуется дополнительное обследование, которое включает:

- оценку жалоб;
- физикальное исследование;⁹
- оценку психического и социального статуса;¹⁰
- оценку готовности к лечению;
- стандартные лабораторные исследования;
- определение числа лимфоцитов CD4 для оценки тяжести иммунодефицита;
- определение вирусной нагрузки, по возможности;
- анамнез контрацепции и тест на беременность, по показаниям;
- диагностика гепатитов В и С;¹¹
- скрининг на туберкулез;¹²
- диагностика ИППП;
- диагностика психических расстройств;
- измерение массы тела;
- другие исследования в зависимости от состояния пациента.

Более подробную информацию можно найти в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

Поскольку многие ПИН обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, новых пациентов необходимо тщательно обследовать на предмет оппортунистических заболеваний. При первичном сборе анамнеза и физикальном исследовании обычно выявляются следующие распространенные осложнения:

- кандидоз ротоглотки и затрудненное глотание, которое может быть признаком кандидозного эзофагита;
- незаживающие язвы в области половых органов или заднего прохода (герпес);
- лихорадка, сопровождающаяся кашлем и/или одышкой, что указывает на бактериальную пневмонию, туберкулез или пневмоцистную пневмонию.

⁹ Особое внимание следует уделить признакам наркозависимости и ее осложнений (см. предыдущий раздел IV.1.1).

¹⁰ См. следующий раздел IV.1.4.

¹¹ Подробнее см. в Протоколе 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и в Протоколе 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

¹² Подробнее см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

Эти состояния не являются противопоказаниями для ВААРТ, но каждый случай следует рассматривать индивидуально. За первичным обследованием должно следовать лечение оппортунистических инфекций и других состояний (по показаниям). Более подробную информацию можно найти в Протоколе 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».

1.4. Психосоциальная оценка

У ВИЧ-инфицированных ПИН часто встречаются сопутствующие психические заболевания. По некоторым оценкам, от 25 до 50% потребителей наркотиков страдают такими расстройствами.

При первичном обследовании необходимо провести тщательную оценку психосоциального статуса, уделяя особое внимание:

- любым причинам нестабильности, которые могут ухудшать соблюдение режима лечения;
- депрессии и другим аффективным расстройствам;¹³
- другим психиатрическим проблемам.

Использование стандартных инструментов скрининга, например Краткой психиатрической оценочной шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS) (62) для психотических расстройств или Шкалы депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomeri Asberg Depression Rating Scale – MADRS) (63) может облегчить диагностику психических заболеваний. Шкала MADRS может быть особенно полезна у пациентов с соматической патологией. Некоторым пациентам требуется направление для полного психиатрического обследования и/или для оценки по формальным диагностическим критериям психического заболевания.

Тяжесть медицинских проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией, следует рассматривать под углом психосоциальных проблем, выявленных в процессе оценки. Необходимо принимать во внимание следующие социальные факторы:

- социальная стабильность, семейная и общественная поддержка;
- бездомность;
- серьезные жизненные потрясения и кризисы;
- материальная обеспеченность;
- питание.

2. Лечение опиоидной зависимости

Лечение наркологической зависимости – важный элемент помощи ВИЧ-инфицированным ПИН. ВИЧ-инфекция и наркотическая зависимость не обособлены друг от друга; каждая из этих проблем усугубляет другую. Существует множество методов лечения наркозависимости – от помещения в закрытое учреждение с лишением возможности принимать наркотики до медикаментозного амбулаторного лечения, включая детоксикацию и заместительную терапию. Из-за хронической природы наркозависимости одна только детоксикация редко имеет длительный и устойчивый эффект. В основном разные варианты лечения ориентированы на опиоидную зависимость и реже на зависимость от других наркотиков. Хотя в Европе ВИЧ-инфекция чаще всего встречается среди лиц, употребляющих инъекционные опиоиды, необходимо также предусмотреть эффективное лечение кокаиновой и амфетаминовой зависимости.

¹³ Показано, что у пациентов, страдающих депрессией и регулярно принимающих антидепрессанты, приверженность ВААРТ выше, чем у не получающих антидепрессанты или пропускающих их прием (61).

Стратегия помощи ПИН может варьировать от лишения возможности потребления наркотиков до предоставления безопасного героина для инъекций (64). Персонал наркологической службы должен поддерживать регулярные контакты с ПИН независимо от того, получают они заместительную терапию или нет.

Успех лечения во многом зависит от того, удастся ли удержать пациента от прекращения лечения. Программы заместительной терапии, удерживая ВИЧ-инфицированных ПИН, создают благоприятные условия для проведения ВААРТ. Все наркологические службы должны стремиться продолжать заместительную терапию метадонем и бупренорфином у своих пациентов, чтобы улучшить конечные результаты комплексного лечения. У ПИН, которые не получают заместительной терапии, вероятность получения ВААРТ в 3 раза меньше (65).

2.1. Заместительная терапия опиоидами

Есть два основных вида лечения опиоидной зависимости: медикаментозная терапия и психотерапия. Медикаментозная терапия включает:

- заместительную терапию агонистами опиатных рецепторов – метадонем или левометадилем перорально;
- заместительную терапию частичным агонистом опиатных рецепторов бупренорфином сублингвально или комбинацией сублингвального бупренорфина с налоксоном;
- терапию антагонистом опиатных рецепторов налтрексоном перорально;
- проведение коротких курсов детоксикации и антиабстинентной терапии (метадон, бупренорфин и/или клонидин) для облегчения перехода к лечению антагонистами опиатных рецепторов или воздержанию от наркотиков.

В Европе для заместительной терапии используются в основном два опиоида – метадон и бупренорфин. Высокие дозы метадона (>60 мг) и бупренорфин в значительно большей степени снижают потребление нелегальных опиоидных наркотиков, чем низкие дозы метадона (66).

Важно помнить, что:

- Стабилизация опиоидной зависимости у ПИН с помощью заместительной терапии является ключевым компонентом успешного лечения ВИЧ-инфекции, включая ВААРТ.
- ЗТО доступна не везде, и многие ВИЧ-инфицированные ПИН, приступая к АРТ, продолжают употреблять героин и другие наркотики.
- Недоступность ЗТО не должна препятствовать проведению ВААРТ у потребителей наркотиков.
- Активное потребление наркотиков не должно препятствовать проведению ВААРТ у ПИН.

2.1.1. Метадон

Метадон – один из самых эффективных и наиболее часто используемых препаратов для ЗТО. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность использования метадона для лечения опиоидной зависимости и профилактики ВИЧ-инфекции. Эти данные суммированы в документах ВОЗ (19, 67).

Доза метадона в разных программах составляет от 20 до 120 мг в сутки, иногда выше. Использование доз, превышающих 60–80 мг в сутки, позволяет удержать в программе больше пациентов и снизить потребление запрещенных наркотиков.

Поскольку в метаболизме метадона участвует ферментная система цитохрома P450, необходимо с осторожностью назначать другие препараты, взаимодействующие с этой системой (см. также раздел IV.4.4).

Пациенты, получающие лечение метадоном, могут стремиться увеличивать потребление алкоголя вместо запрещенных опиоидов. У ПИН может изменяться метаболизм некоторых АРВ-препаратов и повышен риск их гепатотоксичности.

2.1.2. Бупренорфин

Преимущества поддерживающей терапии бупренорфином такие же, как у терапии метадоном, поэтому ВААРТ будет более успешной у ПИН, если они одновременно получают бупренорфин. Исследования, проведенные во Франции (где этот препарат широко используется), показали, что у пациентов, получающих ВААРТ и заместительную терапию бупренорфином, повышение числа лимфоцитов CD4 и снижение вирусной нагрузки соответствуют ожидаемым уровням (68).

В последние годы частичный агонист опиатных рецепторов – бупренорфин – стали использовать для детоксикации и заместительной терапии. В ряде клинических испытаний была продемонстрирована эффективность бупренорфина в удержании пациентов в программе лечения опиоидной зависимости. Эти данные суммированы в документах ВОЗ (19, 69).

Доза бупренорфина для поддерживающей терапии составляет от 12 до 34 мг, в среднем 16 мг.

Благодаря своим фармакологическим свойствам и частичному антагонистическому эффекту бупренорфин может быть безопаснее при передозировке, чем метадон. Кроме того, в период детоксикации он обеспечивает несколько более мягкое течение абстиненции. Препарат выпускается в сублингвальной форме. Необходимо соблюдать осторожность при выдаче препарата: описаны случаи приготовления раствора для инъекций из раскрошенных таблеток бупренорфина (70), что может привести к инъекционному введению и использованию общих принадлежностей для инъекций (71).

2.2. Программы детоксикации (воздержание от наркотиков под медицинским наблюдением)

Детоксикация при опиоидной зависимости является начальным компонентом некоторых лечебных программ, но не может рассматриваться как самостоятельный метод лечения опиоидной зависимости. Она позволяет ослабить симптомы и соматические проявления абстиненции и должна назначаться строго индивидуально. При назначении детоксикации необходимо учитывать следующее:

- программы детоксикации могут быть предварительным этапом предоставления ВААРТ;
- снижение доз метадона и бупренорфина должно обсуждаться с пациентом и зависеть от наличия симптомов абстиненции;
- необходимо обеспечить пациенту психологическую поддержку в течение всего курса лечения;
- детоксикация при опиоидной зависимости может проводиться с использованием постепенно снижающихся доз различных препаратов, включая:
 - метадон (добиться стабилизации при дозе 40–60 мг 1 раз в сутки, постепенно снижать дозу в течение 8–10 недель по 5 мг в неделю);
 - бупренорфин (добиться стабилизации при дозе 8–10 мг 1 раз в сутки, затем постепенно снижать дозу в течение 5–6 недель);
 - клонидин;¹⁴
 - лофексидин (добиться стабилизации при дозе 1,2–2,0 мг, деленной на несколько приемов, например 4 раза в сутки, затем постепенно снижать дозу в течение 2–3 недель).

¹⁴ Альфа-адреностимулятор, подавляющий симптомы абстиненции. Пациенту может потребоваться госпитализация в связи с риском тяжелой артериальной гипотонии, поэтому лофексидин может быть предпочтительнее.

При правильном использовании перечисленные выше препараты позволяют сделать абстинентный синдром более безопасным и менее мучительным. Однако большинство пациентов затем снова обращаются к опиоидным наркотикам, независимо от того, какой метод или препарат использовался для детоксикации. Частоту рецидивов после детоксикации можно снизить, предложив пациентам поддерживающую терапию антагонистами опиатных рецепторов, например, налтрексоном в дозе 50 мг в сутки или 100 мг в первые сутки, 100 мг на третьи сутки и 150 мг на пятые сутки. Одна из основных проблем при лечении налтрексоном – соблюдение режима (72), поэтому в некоторых случаях прием препарата проводят под контролем медицинского персонала.

2.3. Другие методы лечения

ЗТО могут дополнять другие меры и методы:

- группы самопомощи;
- лечебные коммуны;¹⁵
- реабилитация с проживанием в реабилитационном центре;¹⁶
- психотерапия:
 - когнитивно-поведенческая психотерапия;¹⁷
 - мотивирующие беседы;¹⁸
 - ситуационное управление с системой поощрений;¹⁹
 - матриксная модель;²⁰
 - медицинская и психологическая профилактика рецидивов;
- программы взаимопомощи («равный равному»);
- обучение социальным навыкам;
- профессиональная подготовка;
- заместительная терапия героиновой зависимости (героин, морфин).

Недавно было показано, что поддерживающая терапия героином более эффективна у людей с длительной историей опиоидной зависимости, страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями, в анамнезе у которых были отмечены безуспешные попытки воздержания от наркотиков и, предположительно, неудачи заместительной терапии (77). Однако использование героина остается крайне спорным, и на сегодняшний день программа проходит оценку в Нидерландах и Швейцарии. Этот метод может рассматриваться только в условиях полной обеспеченности всеми остальными видами лечения, например при универсальной доступности лечения метадонотом и бупренорфином.

2.4. Лечение неопиоидной зависимости (включая кокаиновую и амфетаминовую)

По оценкам, число ПИН в мире превышает 13 млн человек. Однако не у всех зависимость вызвана употреблением опиоидов. Зависимость могут вызвать транквилизаторы, кокаин и психостимуляторы амфетаминового ряда. Поэтому наркологические службы должны предусмотреть потребности пациентов с неопиоидной зависимостью, для которых также существу-

¹⁵ Реабилитационные программы с проживанием от 3 до 15 месяцев, предусматривающие полный отказ от наркотиков. Может предоставляться групповая или индивидуальная психотерапия и профессиональная подготовка.

¹⁶ Кратковременные программы (6–8 недель) с проживанием, часто основанные на Миннесотской модели лечения (программа «12 шагов»).

¹⁷ Ограниченное во времени, структурированное, целеориентированное психологическое вмешательство, направленное на решение проблем потребителей наркотиков, проходящих лечение. В ходе лечения выявляются детерминанты или факторы высокого риска приема наркотиков, что позволяет пациенту освоить навыки преодоления проблем и приобрести к более здоровому образу жизни. Программа может быть короткой или расширенной (73).

¹⁸ Такая беседа стимулирует и укрепляет стремление пациента изменить поведение.

¹⁹ Вмешательство, развивающее и подкрепляющее правильное поведение. Поощрение может иметь форму талонов, эквивалентных денежному вознаграждению, выдаваемых при отрицательном результате теста на наркотики (74, 75).

²⁰ Разработана для интеграции различных вмешательств в единый подход. Элементы включают: индивидуальное консультирование, когнитивно-поведенческую терапию, мотивационное интервьюирование, группы семейного обучения, анализ мочи и участие в программах «12 шагов» (76).

ет риск ВИЧ-инфекции, особенно при использовании инъекционных наркотиков. Имеются данные о корреляции между приемом амфетаминов и сексуальным поведением высокого риска. В настоящее время не доказана эффективность заместительной терапии опиоидной зависимости, хотя в Австралии и Великобритании при амфетаминовой зависимости назначают дексамфетамин (78). Среди перспективных средств медикаментозной терапии метамфетаминовой зависимости – бупропион и метилфенидат длительного действия.

За исключением детоксикации при опиоидной зависимости и поддерживающих инъекций героина, другие варианты лечения сходны с описанными выше для потребителей инъекционных опиоидов, не получающих ЗТО. Однако необходимо учесть некоторые дополнительные обстоятельства, связанные с клиническими и психологическими вмешательствами.

- Острая медикаментозная детоксикация при кокаиновой и амфетаминовой зависимости направлена на облегчение психических симптомов абстиненции.
- Симптомы острой абстиненции обычно купируются в течение 3–5 суток воздержания от наркотика; однако они могут сохраняться до двух недель, особенно у пациентов с сопутствующими соматическими или психическими расстройствами.
- Детоксикация должна быть только частью более широкой стратегии лечения наркозависимости.
- Потребители психостимуляторов амфетаминового ряда (и в частности, метамфетамина) труднее привлекаются к лечению, чаще от него отказываются и чаще возвращаются к своему пристрастию.

2.4.1. Симптомы и препараты

- После прекращения приема кокаина и амфетаминов часто развиваются возбуждение и острая депрессия, которые могут потребовать назначения на короткое время «малых» транквилизаторов, например диазепама.
- Психотические симптомы, такие как паранойя, могут потребовать назначения нейролептиков.
- При сердцебиении и беспокойстве благоприятный эффект может дать пропранолол (бета-адреноблокатор), который, как показали исследования, способствует удержанию пациента в лечебной программе и снижению приема кокаина пациентами с тяжелыми симптомами абстиненции (79).
- Препараты, стимулирующие дофаминовую систему головного мозга, способствуют ослаблению депрессии и тяги к кокаину у лиц, сильно зависимых от него. Амантадин, препарат для лечения паркинсонизма, может давать благоприятный эффект (80), а трициклический антидепрессант дезипрамин может повышать биодоступность дофамина (81). Прием дезипрамина ассоциировался с нарушениями ритма сердца, поэтому должен применяться с осторожностью у пациентов, принимающих метадон.

2.4.2. Профилактика рецидивов

После детоксикации рекомендуется назначать препараты для профилактики рецидива. Это могут быть препараты, которые снижают эйфорию и ослабляют тягу к наркотику (например, противосудорожный препарат топирамат) (82), или делают менее приятным эффект от наркотика и возбуждают тревогу (например, дисульфирам) (83). Если пациент получает эти препараты вместе с АРТ, необходимо тщательное наблюдение для выявления возможного лекарственного взаимодействия.

- Топирамат выводится с почками, поэтому пациентам с почечной или печеночной недостаточностью его назначают с осторожностью.
- Хотя существенных взаимодействий топирамата с АРВ-препаратами не описано, теоретически они возможны в связи с ускорением метаболизма топирамата (84).
- Дисульфирам может взаимодействовать с препаратами, в метаболизме которых участвует цитохром P450 (85).

- Описано взаимодействие дисульфирама с жидкими формами (но не капсулами) лопинавира/ритонавира, содержащими этанол, который провоцирует антабусную реакцию (86). В связи с этим рекомендуется назначать лопинавир/ритонавир в капсулах.

2.4.3. Другие мероприятия

Хотя пока не доказана возможность использования заместительной терапии у ПИН, страдающих зависимостью от инъекционных психостимуляторов, наркологические службы должны поддерживать постоянный контакт с такими пациентами. Это дает возможность улучшить соблюдение режима лечения (часто с помощью психологической поддержки и психотерапии), а при лечении дезипрапином – обеспечивать препаратами. Перечисленные выше психотерапевтические методы (раздел IV.2.3) доказали свое благоприятное воздействие при лечении кокаиновой и амфетаминовой зависимости. Кроме того, в лечении этих видов зависимости эффективны когнитивно-поведенческая психотерапия, методы подкрепления со стороны окружающего сообщества, ситуационное управление и программа «12 шагов».

3. Проведение ВААРТ у ПИН с ВИЧ/СПИДом

- Экстренное начало АРТ требуется редко.
- Пациенты должны быть хорошо информированы и мотивированы; необходимо, по возможности, устранить все обстоятельства, мешающие соблюдению режима лечения.
- Перед началом лечения медработники должны предоставлять всем пациентам и их семьям письменную информацию об АРТ (на понятном языке и в форме, соответствующей уровню образования пациента).
- Подготовка к проведению АРТ должна включать:
 - лечение наркозависимости;
 - стабилизацию условий жизни;
 - лечение психических расстройств;
 - лечение тяжелых заболеваний.

У ВИЧ-инфицированных ПИН АРТ начинают в соответствии с общими рекомендациями, касающимися ВИЧ-инфицированных пациентов; см. табл. 1 (подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Таблица 1.	РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО НАЧАЛА ВААРТ у ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	
Клиническая стадия (ВОЗ)	Число лимфоцитов CD4	Рекомендации
1	<200/мкл 200–350/мкл	Лечить Рассмотреть возможность начала лечения
2	<200/мкл 200–350/мкл	Лечить Рассмотреть возможность начала лечения
3	<350/мкл	Лечить
4	Независимо от числа лимфоцитов CD4	Лечить

Хотя большинство клиницистов считают, что решение о начале АРТ необходимо принимать, исходя в первую очередь из числа лимфоцитов CD4, желательно определить и вирусную нагрузку. При этом показанием к ВААРТ можно считать вирусную нагрузку >100 000 копий РНК/мл.

Начиная АРТ, очень важно добиться, чтобы пациент проявлял стремление активно и ответственно участвовать в лечении. Ключом к успеху ВААРТ и лечения сопутствующих заболева-

ний служат тщательное обследование и обучение пациента, позволяющие адаптировать план лечения к его индивидуальным обстоятельствам и добиться максимально возможного соблюдения режима терапии. Важно, чтобы в составлении плана совместно участвовали медработники, пациенты и (при необходимости) его близкие. Необходимо учесть все препятствия, которые могут помешать соблюдению режима лечения. Активное участие пациента в лечении укрепляет его взаимодействие с медицинским персоналом и улучшает обратную связь.

3.1. Выбор схемы ВААРТ

При выборе схемы АРТ необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, в том числе сопутствующие заболевания и другие состояния. При обследовании ПИН следует принимать во внимание дополнительные факторы:

- ПИН могут продолжать употреблять нелегальные наркотики и не получать заместительной терапии.
- Часто имеются сопутствующие заболевания, в частности психические, такие как депрессия и алкогольная зависимость.
- Часто встречается коинфекция вирусом гепатита С (ВГС) и ВГВ и туберкулез.
- Лекарственные взаимодействия бывают более сложными; например, АРВ-препараты могут взаимодействовать с наркотиком или препаратом заместительной терапии.
- Из-за бездомности или по другим причинам контакт с ПИН может быть затруднен.
- У ПИН труднее добиться высокого уровня приверженности терапии, особенно если они уже получают лечение от туберкулеза или гепатита С.

Перечисленные выше факторы следует учитывать при выборе схемы лечения. Кроме того, при выборе ВААРТ у ПИН нужно иметь в виду следующее (4):

- женщинам, которые хотят забеременеть, нельзя назначать эфавиренз;
- невирапин может обострять течение активного гепатита в большей степени, чем другие АРВ-препараты;
- повреждение печени может быть связано как с гепатотоксичностью АРВ-препаратов, так и с синдромом восстановления иммунитета у пациентов с вирусными гепатитами;
- ламивудин и тенофовир активны и против ВИЧ, и против вируса гепатита В;
- диданозин повышает риск панкреатита у пациентов, употребляющих алкоголь;
- ставудин повышает риск полинейропатии у пациентов, употребляющих алкоголь;
- при сопутствующем туберкулезе предпочтителен эфавиренз (или абакавир);
- не следует назначать рифампицин пациентам, получающим ингибиторы протеазы (ИП) (возможен лекарственный гепатит), однако допустимо назначение рифабутина (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»);
- непереносимость нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) из-за заболеваний печени (гепатитов С и В) или психических расстройств может потребовать включения в схему первого ряда ИП или абакавира;
- необходимо учитывать все возможные лекарственные взаимодействия.

3.2. Схемы ВААРТ, рекомендованные для ПИН

Схемы, рекомендованные для ПИН, приведены в табл. 2.

Таблица 2.		Схемы ВААРТ для ВИЧ-инфицированных ПИН в различных клинических ситуациях		
Клиническая ситуация	Предпочтительная схема 1-го ряда	Альтернативная схема 1-го ряда ^а	Предпочтительная схема 2-го ряда	Альтернативная схема 2-го ряда
Потребление инъекционных наркотиков, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний или параллельной терапии, но требуется АРТ	Зидовудин ^б + ламивудин (или эмтрицитабин) ^в + эфавиренз ^г	Зидовудин можно заменить на тенофовир или ставудин. Эфавиренз можно заменить на абакавир, невирапин или тенофовир.	Абакавир + диданозин + лопинавир/ритонавир ^д (или саквинавир/ритонавир).	Лопинавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир можно заменить на нелфинавир. Абакавир можно заменить на зидовудин или ставудин, если они не использовались в схеме 1-го ряда. Абакавир или диданозин можно заменить на эфавиренз или невирапин, если они не использовались в схеме 1-го ряда.
Потребление инъекционных наркотиков, коинфекция ВИЧ/ВГВ, показания к лечению гепатита В и к АРТ	Зидовудин + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз	Зидовудин можно заменить на тенофовир или ставудин. Эфавиренз можно заменить на абакавир, тенофовир или невирапин. ^е	Абакавир + диданозин + лопинавир/ритонавир (или саквинавир/ритонавир) и поддерживающая терапия ламивудином и/или тенофовиром.	Лопинавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир можно заменить на нелфинавир. Абакавир можно заменить на зидовудин или ставудин, если они не использовались в схеме 1-го ряда. Абакавир или диданозин можно заменить на эфавиренз или невирапин ^е , если они не использовались в схеме 1-го ряда.
Потребление инъекционных наркотиков, туберкулез, ВИЧ-инфекция. Лечение туберкулеза рифампицином и показания к АРТ	Зидовудин + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз	Зидовудин можно заменить тенофовиром или ставудином. Эфавиренз можно заменить на абакавир, тенофовир или невирапин ^е .	Абакавир + диданозин + лопинавир/ритонавир* (или саквинавир/ритонавир).	Продолжать лечение ИП и заменить в противотуберкулезной схеме рифампицин на рифабутин; при необходимости скорректировать дозы АРВ-препаратов.
Потребление инъекционных наркотиков, коинфекция ВИЧ/ВГС. Лечение гепатита С и АРТ	Зидовудин + ламивудин (или эмтрицитабин) + абакавир ^д	Зидовудин можно заменить на ставудин или тенофовир. Вместо абакавира можно назначить тенофовир.	Консультация у специалиста, имеющего опыт лечения обоих заболеваний.	—

^а Если эфавиренз противопоказан, то в схему первого ряда АРТ можно включить усиленный ИП в сочетании с двумя нуклеотидными или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

^б Метадон может существенно повышать концентрацию зидовудина. Хотя клиническая значимость этого взаимодействия неясна, необходимо тщательно следить за побочными эффектами.

^в Эмтрицитабин можно заменить на ламивудин и наоборот.

^г Эфавиренз может существенно снижать концентрацию метадона (на 60%), поэтому нередко возникает метадоновая абстиненция. Обычно требуется значительное увеличение дозы метадона (напр., на 50%).

^д Есть данные о том, что лопинавир/ритонавир вызывает метадоновую абстиненцию, поэтому может потребоваться увеличение дозы метадона.

^е Если нет других вариантов, эфавиренз можно в этой ситуации заменить невирапином, но следует тщательно наблюдать за состоянием пациента.

* Лопинавир/ритонавир с дополнительной дозой ритонавира. См. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

³ Абакавир может умеренно снижать уровень метадона. Хотя риск опиоидной абстиненции низкий и необходимость в коррекции доз маловероятна, для некоторых пациентов требуется повышение дозы метадона.

⁴ Упрощенная стратегия [начать лечение по схеме с тремя НИОТ и терапию гепатита С после улучшения иммунологических и вирусологических показателей (в фазе индукции), достигнутого с помощью ННИОТ]. См. Протокол 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

На схемы ВААРТ второго ряда следует переходить в случае, когда схемы первого ряда оказались клинически и иммунологически неэффективными (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»). Неэффективность терапии (появление новой оппортунистической инфекции или злокачественного новообразования, рецидив предшествующей оппортунистической инфекции или развитие 3-й стадии заболевания по классификации ВОЗ) следует отличать от воспалительного синдрома восстановления иммунитета, который может развиваться в первые 3 месяца ВААРТ. Этот синдром представляет собой воспалительную реакцию на оппортунистическую инфекцию, протекавшую субклинически в условиях тяжелого иммунодефицита. Оппортунистические инфекции при синдроме восстановления иммунитета лечат обычными методами.

3.3. Гепатотоксичность АРВ-препаратов

- Гепатотоксичность НИОТ встречается нечасто. Она была описана у зидовудина, диданозина и ставудина в форме гепатомегалии, повышения активности печеночных ферментов и/или лактацидоза. Абакавир и ламивудин также вызывают эти эффекты, но в меньшей степени. Следует избегать схем терапии, содержащих комбинации зидовудин + диданозин и ставудин + диданозин.
- Гепатотоксичность ННИОТ связана в основном с невирапином, но описана также у эфавиренза. Следует, по возможности, избегать назначения невирапина. У женщин, а также у мужчин с высоким содержанием лимфоцитов CD4 риск гепатотоксичности повышен (включая летальный исход после приема невирапина).
- ИП чаще проявляют слабую гепатотоксичность. Однако высокие дозы ритонавира (>1000 мг в сутки) могут быть более токсичными, чем другие ИП. В отличие от эффекта ННИОТ, который проявляется в первые недели, гепатотоксичность ИП может возникнуть в любой период лечения. При декомпенсированном заболевании печени определить оптимальную дозу ИП трудно; в этом может помочь мониторинг концентрации препарата в сыворотке.
- Несмотря на высокую распространенность гепатотоксического эффекта ВААРТ, почти у 90% ВИЧ-инфицированных пациентов, независимо от наличия сопутствующего вирусного гепатита, лечение не вызывает тяжелого повреждения печени (87).

3.4. Тактика ведения ПИН с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией

Для каждого ПИН с гепатитом С следует решить вопрос о терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. Частота устойчивого ответа на такое лечение составляет 11–29% у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, и 43–73% у пациентов, инфицированных ВГС других генотипов (88–90). Успех лечения гепатита зависит также от числа лимфоцитов CD4, концентрации РНК ВИЧ и наличия цирроза печени. Желательно начать лечение прежде, чем число лимфоцитов CD4 снизится до уровня, требующего проведения ВААРТ. Если требуется ВААРТ, то перед началом лечения гепатита С рекомендуется стабилизировать содержание лимфоцитов CD4 на уровне >200/мкл. (Подробнее см. в Протоколе 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).

Побочные эффекты терапии гепатита могут дестабилизировать положительный ответ пациентов на ВААРТ. Следует предусмотреть возможность лечения гепатита С в наркологическом центре или центре по лечению ВИЧ-инфекции, где проводится заместительная терапия и АРТ. Дополнительным преимуществом такого подхода является возможность оказания психологической и психиатрической помощи пациенту, поскольку депрессия является одним из серьезных побочных эффектов интерферона (91).

3.5. Тактика ведения ПИН с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных ПИН представляет собой сложную проблему, но, тем не менее, может быть успешным (92). Данные в поддержку отдельных режимов лечения недостаточны, поэтому срочно требуются дополнительные исследования в этой области. Некоторые специфические вопросы ВААРТ у ПИН с активным туберкулезом рассматриваются в табл. 2 (раздел IV.3.2 выше) и в табл. 4 (раздел IV.4.4.2. ниже).

При лечении туберкулеза у ПИН необходимо предусмотреть коррекцию дозы метадона. Поскольку рифампицин является мощным индуктором цитохрома P450, он может снижать уровень метадона в крови, что может потребовать существенного увеличения дозы последнего. Бупренорфин также метаболизируется при участии цитохрома P450, поэтому при лечении рифампицином уровень бупренорфина, по-видимому, также снижается. Кроме того, рифампицин ускоряет метаболизм ИП. Данных о взаимодействии метадона и рифабутина нет, поэтому рифабутин может быть предпочтительнее в сочетании с ИП (93) (см. табл. 4, раздел IV.4.4.2. ниже).

3.6. Приверженность лечению

Важным условием успешного лечения является соблюдение режима терапии, поскольку невыполнение лечебных рекомендаций приводит к раннему развитию устойчивости к АРВ-препаратам (94, 95), увеличению вирусной нагрузки с последующим ухудшением иммунологического и клинического состояния (96). Для оптимального снижения вирусной нагрузки необходимо, чтобы пациент принимал не менее 95% предписанных доз АРВ-препаратов (97). При развитии лекарственной устойчивости требуется пересмотр схемы лечения (96, 98).

Существует четкая взаимосвязь между несоблюдением режима терапии и уровнем РНК ВИЧ в плазме, но эта зависимость не является прямо пропорциональной: уже небольшое отклонение от режима вызывает серьезную потерю контроля над репродукцией вируса. В одном исследовании было показано, что пропуск 10% предписанных доз приводит к удвоению уровня РНК ВИЧ (99). Кроме того, если пациент принимает менее 90% доз, начинает снижаться число лимфоцитов CD4 (100).

Из-за необходимости строгого соблюдения режима терапии (более 95%) сложилось ошибочное мнение, что ПИН – неподходящие кандидаты для ВААРТ. Эту категорию пациентов неоправданно исключают из программ лечения ВИЧ-инфекции, тогда как исследования показывают:

- доля пациентов, не соблюдающих режим лечения, одинакова среди ПИН, проходящих заместительную терапию, и среди остальных пациентов (101, 102);
- частота развития устойчивости к АРВ-препаратам у ПИН не выше, чем у остальных пациентов.

ПИН, которые получают квалифицированную помощь и адекватную поддержку опытного персонала, способны соблюдать режим ВААРТ и добиться таких же успешных клинических результатов, как и ВИЧ-инфицированные пациенты, не принимающие наркотиков (9, 10, 94). В частности, показано, что участие в программах заместительной терапии метадон способствует повышению вероятности использования ВААРТ и лучшему соблюдению режима лечения (1, 3, 11, 24, 44, 48–50, 103).

3.6.1. Факторы, влияющие на приверженность лечению

На приверженность ВААРТ могут влиять различные факторы.

Медицинские:

- токсичность и побочные эффекты АРВ-препаратов или взаимодействия с другими препаратами или веществами;
- гепатотоксичность, частота которой у ПИН гораздо выше, чем у других пациентов;²¹
- тяжелые оппортунистические инфекции;
- сопутствующие психические расстройства, включая депрессию (39, 104);²²

Индивидуальные:

- непрекращающееся потребление наркотиков или рецидивы (68);
- употребление алкоголя или множественная наркотическая зависимость;
- отсутствие жизненных перспектив и мотивации;
- серьезные жизненные проблемы и кризисы;
- побочные эффекты АРВ-препаратов или характер их восприятия (108, 109);
- ожидания в отношении эффективности терапии (у пациента и у медработников).

²¹ См. Протокол 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и Протокол 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

²² Депрессия также является определяющим фактором клинического прогрессирования болезни, независимо от соблюдения режима лечения (39, 105–107).

Связанные с организацией медицинской помощи:

- стигматизация и дискриминация в медицинских учреждениях (110);
- отрицательное впечатление от медицинского обслуживания из-за неблагоприятного отношения или низкого качества услуг (102);
- недостаточные доступность и удобство работы наркологических служб (51, 111);
- плохая координация работы медицинских и немедицинских (например, социальных) служб или ее отсутствие;
- отсутствие преемственности предоставления медицинской помощи;
- убеждение персонала, предоставляющего услуги, что ПИН не способны соблюдать режим ВААРТ (110);

Социальные:

- бездомность, отсутствие семейной и общественной поддержки;
- безработица;
- общественное осуждение и дискриминация;
- ограничивающий характер законодательства и политики.

4. Ведение ПИН в процессе лечения

4.1. Наблюдение за ходом заместительной терапии

Мониторинг эффективности лечения наркозависимости проводится различными методами.

- Особенно важно планировать лечение и регулярно его пересматривать. Это позволяет улучшить результаты терапии.
- В плане лечения можно указать кратко-, средне- и долгосрочные цели; по результатам их достижения можно судить об успехах.
- Все сведения об обследовании, лечении и достигнутых успехах должны заноситься в медицинскую карту пациента. В ней должна быть отражена следующая информация:
 - оценка результатов обследования;
 - план лечения;
 - суточные дозы препаратов;
 - побочные эффекты назначенных препаратов;
 - схемы медикаментозной терапии (включая препараты, которые пациент принимает дома);
 - оказанная медицинская помощь;
 - оказанная психологическая и психиатрическая помощь;
 - оказанная социальная помощь;
 - данные лабораторных исследований;
 - клинические наблюдения;
 - сведения о соблюдении лечебных рекомендаций;
 - обстоятельства прекращения и окончания лечения;
 - согласие на прекращение лечения;
 - договоренности о последующем наблюдении и направлении.
- Использование стандартизированных инструментов оценки, таких как Индекс тяжести зависимости (см. Приложение 1) позволяет проводить более четкий контроль состояния пациента.
- Скрининг потребления наркотиков с использованием анализа мочи, слюны, крови, волос или выдыхаемого воздуха может отражать результаты лечения.
- Скрининг приема наркотиков необязателен; он должен проводиться с информированного согласия пациента, и его результаты не должны служить основанием для прекращения лечения.

4.2. Мониторинг лабораторных показателей

Течение ВИЧ-инфекции у ПИН необходимо тщательно контролировать для обеспечения непрерывности помощи. Независимо от того, получает пациент АРТ или нет, нужно регулярно определять число лимфоцитов CD4 и другие лабораторные показатели. Подробнее о наблюдении за пациентами, см. Протокол 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

4.3. Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов

Клинически выраженные побочные эффекты АРВ-препаратов наблюдаются сравнительно часто (примерно у 50% пациентов) (112) и являются основной причиной нарушения режима терапии (113).

Лечение побочных эффектов наиболее успешно, когда весь медицинский персонал готов к их появлению и может сразу предпринять ответные действия, а пациент понимает причины и характер этих эффектов и важность своевременного информирования об их появлении. Это позволяет:

- организовать поддержку соблюдения режима;
- скорректировать терапию, сделав ее безопасной, эффективной и приемлемой;
- уменьшить риск развития лекарственной устойчивости из-за плохого соблюдения режима.

В начале курса ВААРТ часто развиваются легкие побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота, диарея и утомляемость. Для их устранения, как правило, достаточно психологической поддержки и симптоматического лечения, например, анальгетиками или антидиарейными средствами. Эти меры важны для того, чтобы пациент справился с побочными эффектами и не менял режим лечения.

Побочные эффекты бывают как легкими, так и очень тяжелыми, и могут затрагивать многие органы. Основные побочные эффекты АРВ-препаратов по классам препаратов и системам органов (114) приведены в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*». Необходимо тщательное клиническое обследование, чтобы исключить другие причины появления симптомов, ошибочно принимаемых за побочные эффекты. Например, опиоидная абстиненция также сопровождается головной болью, беспокойством и диареей.

Если симптоматическое лечение не дает результата или токсические проявления слишком тяжелые, может потребоваться замена АРВ-препарата в рамках текущей схемы ВААРТ (см. табл. 2 выше). См. также Протокол 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

4.4. Лекарственные взаимодействия у ПИН

Медработники должны информировать всех пациентов о возможных лекарственных взаимодействиях АРВ-препаратов с другими лекарственными средствами, в том числе с препаратами заместительной терапии, нелегальными наркотиками и препаратами для лечения туберкулеза, гепатитов С и В, оппортунистических инфекций и др. Информированность пациента о взаимодействиях препаратов и их проявлениях, сообщение об этом медицинскому персоналу, своевременная коррекция доз являются определяющими для самочувствия пациента, соблюдения режима лечения и его эффективности.

4.4.1. Метадон и АРВ-препараты

- Метадон метаболизируется в печени с помощью нескольких ферментов цитохрома Р450 (СУР) (особенно СУР3А4). Возможно снижение уровня метадона при одновременном использовании препаратов, индуцирующих цитохромные ферменты, что может потребовать увеличения дозы метадона. Наоборот, при использовании метадона в сочетании с препаратами, ингибирующими цитохромные ферменты, его уровень может повышаться, требуя снижения дозы.
- Метадон подавляет метаболизм зидовудина, поэтому возможно повышение концентрации зидовудина на 43%. Хотя в настоящее время не выработаны рекомендации по эмпирическому снижению дозы, необходимо тщательно контролировать возможные токсические реакции (115).
- Метадон может понижать уровень диданозина на 60%, в результате чего снижается эффективность АРТ, происходит неполное подавление вируса и развивается лекарственная устойчивость.
- Невирапин, эфавиренз и ритонавир снижают концентрацию метадона (116, 117) и провоцируют абстинентный синдром.
- Вероятность лекарственного взаимодействия ННИОТ с метадоном гораздо выше, чем у ИП, поэтому необходимо тщательно контролировать состояние ПИН, которые получают ЗТО.
- Показано, что ИП - лопинавир/ритонавир - повышает метаболизм метадона, в результате чего в некоторых случаях требуется повышение дозы последнего (118).

Таблица 3. Взаимодействия между АРВ-препаратами и метадоном ²³			
АРВ-препарат	Влияние АРВ-препарата на метадон	Влияние метадона на АРВ-препарат	Примечания
НИОТ			
Абакавир	Небольшое снижение уровня метадона. Низкий риск опиоидной абстиненции Коррекция доз маловероятна, но у некоторых пациентов может потребоваться повышение дозы метадона	Максимальная концентрация снижается (на 34%). Увеличивается время достижения максимальной концентрации	Данные немногочисленны, хотя в одном исследовании показано повышение клиренса метадона на 22% Низкий риск опиоидной абстиненции Может потребоваться коррекция дозы метадона
Диданозин Таблетки забуференные Кишечнорастворимые капсулы	Не сообщалось Коррекция дозы необязательна	В сочетании с таблетками концентрация снижается (на 60%), в сочетании с капсулами – нет	Взаимодействие изучено только при приеме таблеток 2 раза в сутки. Высказано предположение, что эффект связан со снижением биодоступности диданозина в условиях замедленного пассажа в кислой среде желудка Большие индивидуальные вариации фармакокинетики диданозина. Поскольку для капсул взаимодействия не обнаружено, эта форма предпочтительна

²³ За уровень метадона принимают его минимальную концентрацию в плазме, измеренную через 24 ч после приема последней дозы. Для достоверности оценки необходимо, чтобы пациенты принимали ту же дозу метадона в течение 5 дней перед измерением.

АРВ-препарат	Влияние АРВ-препарата на метадон	Влияние метадона на АРВ-препарат	Примечания
Зидовудин	Не сообщалось Коррекция дозы необязательна	Значительное повышение концентрации (на 43%) Клиническая значимость не ясна Возможны побочные эффекты	Следить за побочными эффектами зидовудина Контроль анемии, тошноты, миалгии, рвоты, астении, головной боли и подавления клеток костного мозга у реципиентов Если минимальный уровень метадона в норме, вероятно, токсические эффекты связаны с зидовудином
Ламивудин	Не сообщалось	Не сообщалось	Взаимодействие неизвестно.
Ставудин	Не сообщалось Коррекция дозы необязательна	Концентрация снижается (на 18–27%) Клиническая значимость не ясна	Клиническое значение эффекта неясно
Тенофовир	Не сообщалось	Не сообщалось	Взаимодействие неизвестно
Эмтрицитабин	Не изучалось	Не изучалось	Взаимодействие неизвестно
ННИОТ			
Невирапин	Значительное снижение концентрации метадона (на 46%) Часто развивается метадоновая абстиненция Для большинства пациентов требуется существенное повышение дозы метадона (на 16%)	Не сообщалось	В серии клинических наблюдений за пациентами, долгое время принимавших метадон, начало терапии невирапином потребовало увеличения суточной дозы метадона на 50–100% для снятия опиоидной абстиненции Симптомы абстиненции обычно развиваются через 4–8 суток приема невирапина, хотя реакция может развиться через 2–3 недели
Эфавиренз	Значительное снижение концентрации метадона (на 60%) Часто развивается метадоновая абстиненция Обычно требуется существенное повышение дозы метадона (на 50%)	Неизвестно	Тщательно контролировать признаки метадоновой абстиненции и повышать дозу при необходимости Симптомы абстиненции могут появиться через 2–3 недели
ИП			
Лопинавир/ритонавир	Снижение уровня метадона (на 26–53%) Может возникнуть абстиненция, требующая увеличения дозы Побочные эффекты могут имитировать абстиненцию	Не сообщалось	Описана метадоновая абстиненция Может потребоваться увеличение дозы метадона
Нелфинавир	Может снижаться уровень метадона (на 29–47%) Клинические признаки абстиненции наблюдаются редко Может потребоваться повышение дозы метадона	Уровень может снижаться, однако клиническая значимость не ясна	В исследованиях, продемонстрировавших снижение концентрации метадона, клинических признаков абстиненции не отмечено

АРВ-препарат	Влияние АРВ-препарата на метадон	Влияние метадона на АРВ-препарат	Примечания
Ритонавир	Уровень метадона может снижаться (на 37%) Может потребоваться повышение дозы метадона	Не сообщалось	Исследования малочисленны Тщательный контроль признаков метадоновой абстиненции и увеличение дозы по необходимости
Ритонавир/типранавир	Уровень метадона может снижаться (на 50%) Может потребоваться повышение дозы метадона	Не сообщалось	Исследования малочисленны Тщательный контроль признаков метадоновой абстиненции и увеличение дозы по необходимости
Саквинавир	Не сообщалось	Не сообщалось	Исследования малочисленны, взаимодействие препаратов не отмечалось
Саквинавир 1600 мг + ритонавир 100 мг Саквинавир 1400 мг + ритонавир 400 мг	Небольшое снижение уровня метадона (саквинавир/ритонавир 1600/100 мг – на 0–12%, саквинавир/ритонавир 1400/400 мг – на 20%) Об абстинентном синдроме не сообщалось. Может потребоваться коррекция дозы метадона	Неизвестно	Может потребоваться коррекция дозы метадона; необходимо постоянное наблюдение

Источник: адаптировано из материалов ВОЗ, в печати; Leavitt et al., 2005 (4, 104).

ИП могут подавлять или стимулировать метаболизм опиоидов, поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентами. Симптомы абстиненции обычно появляются на 4–10-е сутки после начала АРТ. Рекомендуется клинический мониторинг и постепенное повышение дозы на 10 мг, начиная с 8–10-х суток. При этом необходимое повышение дозы метадона оказывается ниже, чем можно было бы ожидать, исходя из фармакокинетических характеристик.

Некоторые из указанных выше эффектов лекарственного взаимодействия не требуют изменения дозы или замены препаратов. На практике, как правило, применение ННИОТ требует значительной коррекции дозы метадона.

4.4.2. Метадон и другие препараты

Кроме того, описано лекарственное взаимодействие метадона или АРВ-препаратов с некоторыми препаратами, которые используются для лечения таких сопутствующих заболеваний, как психические расстройства и туберкулез (см. табл. 4). При назначении препаратов клиницистам может быть полезна обновляемая база данных по лекарственным взаимодействиям.

Таблица 4. Взаимодействия между метадоном, АРВ-препаратами и другими лекарственными средствами			
Психотропные препараты	Применение	Взаимодействие с метадоном	Взаимодействие АРВ с препаратами
Алпразолам (бензодиазепин)	Транквилизатор	Возможно непредсказуемое взаимодействие Дополнительное угнетение ЦНС, возможна сильная заторможенность	Клиренс алпразолама снижается на 41% Следует избегать одновременного назначения некоторых бензодиазепинов (алпразолам, мидазолам, триазолам) со всеми ИП и эфавирензом.

Психотропные препараты	Применение	Взаимодействие с метадон	Взаимодействие АРВ с препаратами
Вальпроевая кислота	Противосудорожное средство	Не сообщалось	В доклинических исследованиях обнаружено снижение уровня зидовудина
Дезипрамин	Трициклический антидепрессант	Возможно непредсказуемое взаимодействие Возможно увеличение токсичности трициклического антидепрессанта Вызывает нарушения ритма сердца, с метадон назначать с осторожностью	Клиренс дезипрамина снижается на 59%
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Антидепрессант	Описано существенное снижение уровня метадона	Уровень индинавира снижается на 57%. Возможны снижение активности нелфинавира и развитие устойчивости. Может снижаться уровень саквинавира
Сертралин (СИОЗС)	Лечение депрессии и невроза навязчивых состояний	Повышение уровня метадона на 26% без усиления побочных эффектов. Вызывает нарушения сердечного ритма, с метадон назначать с осторожностью	Не изучалось или не сообщалось
Флуоксетин (СИОЗС)	Лечение депрессии и невроза навязчивых состояний	В доклинических исследованиях показано снижение уровня метадона. Вызывает нарушения сердечного ритма, с метадон назначать с осторожностью	Уровень ритонавира повышается на 19%
Флувоксамин (СИОЗС)	Лечение депрессии и невроза навязчивых состояний	Описано повышение уровня метадона	В доклинических исследованиях взаимодействий не обнаружено
Другие препараты			
Карбамазепин	Противосудорожное средство	Снижение уровня метадона Может вызывать опиоидную абстиненцию Может потребоваться повышение дозы метадона Рассмотреть возможность замены карбамазепина на вальпроевую кислоту	Некоторые взаимодействия (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков») Рекомендуется мониторинг побочных эффектов и коррекция доз

Психотропные препараты	Применение	Взаимодействие с метадонам	Взаимодействие АРВ с препаратами
Интерферон-альфа + рибавирин	Лечение гепатита С	Побочные эффекты могут имитировать опиоидную абстиненцию, что часто приводит к повышению дозы метадона В исследовании на пациентах с вирусным гепатитом С при одновременном приеме пегинтерферона-альфа 2а и метадона, уровень последнего увеличивался на 10–15% Клиническая значимость неизвестна Рекомендуется контроль симптомов токсичности метадона	Гепатит С может усиливать гепатотоксичность некоторых АРВ-препаратов (см. Протокол 6 “ <i>Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией</i> ”)
Рифабутин	Противотуберкулезное средство. Лечение туберкулеза легких	Уровень метадона не изменяется Слабо выраженные симптомы абстинентного синдрома	Некоторые взаимодействия (см. Протокол 1 « <i>Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков</i> »), однако в некоторых ситуациях при туберкулезе легких рифабутин предпочтительнее рифампицина. Рекомендуются мониторинг побочных эффектов и коррекция доз
Рифампицин (Рифампин) Рифампин/изониазид	Лечение туберкулеза легких	Возможно резкое снижение уровня метадона (на 33–68%) Может вызвать абстиненцию Может потребоваться повышение дозы метадона	ИП противопоказаны. Противопоказано назначение рифампицина с лопинавиром, нелфинавиром и саквинавиром Рифабутин может быть ценной альтернативой, но не в сочетании с саквинавиром
Силденафил	Лечение эректильной дисфункции	Не сообщалось	Силденафил не влияет на ИП. Ритонавир повышает уровень силденафила в 10 раз Саквинавир повышает уровень силденафила в 3 раза Рекомендуется применять с осторожностью и контролировать побочные эффекты
Фенитоин	Противосудорожное средство	Снижение уровня метадона, часто резкое Может вызвать абстиненцию Может потребоваться повышение дозы метадона.	Возможны некоторые взаимодействия (см. Протокол 1 « <i>Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков</i> ») Рекомендуются мониторинг побочных эффектов и коррекция доз

Психотропные препараты	Применение	Взаимодействие с метадон	Взаимодействие АРВ с препаратами
Фенобарбитал (барбитурат)	Противосудорожное, снотворное средство	Снижение уровня метадона, часто резкое. Может вызвать абстиненцию. Может потребоваться повышение дозы метадона.	Такие барбитураты, как фенобарбитал, являются индукторами СУРЗА4. Необходимо избегать совместного назначения с другими веществами, активирующими СУРЗА4 (например, эфавирензом и невирапином), пациентам, злоупотребляющим барбитуратами. Может снижаться концентрация нелфинавира.
Флуконазол	Противогрибковый препарат	Повышение уровня метадона (35%). Клиническая значимость неизвестна, но описаны случаи вынужденного снижения дозы. Признаков токсичности метадона не описано. Другие азольные противогрибковые антибиотики, например итраконазол, кетоконазол и вориконазол, могут влиять на токсичность опиоидов.	Возможно обоюдное ингибирование некоторых азольных противогрибковых антибиотиков и ИП. Рекомендуются мониторинг побочных эффектов и коррекция доз. При лечении ННИОТ описаны токсичность и снижение противогрибкового эффекта (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Источник: Leavitt et al., 2005; McCance-Katz et al., 2004 (104, 111).

4.4.3. Бупренорфин и АРВ-препараты

Взаимодействие АРВ-препаратов с бупренорфином изучено хуже, чем с метадон.

Производные морфина и антагонисты опиатных рецепторов, такие как налтрексон, не назначают вместе с бупренорфином из-за его частичного антагонистического эффекта. В некоторых случаях при приеме бупренорфина отмечено повышение активности печеночных ферментов [аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ)]. При этом повышение активности ферментов было небольшим и отмечалось после длительного приема бупренорфина у пациентов с гепатитом. Поскольку бупренорфин метаболизируется с помощью изоферментов СУРЗА4, необходима осторожность при назначении других лекарственных средств, взаимодействующих с этими изоферментами.

Согласно экспериментам *in vitro*, бупренорфин расщепляется системой цитохрома Р450 (изомер 3А4 – СУРЗА4), поэтому должен аналогично метадону взаимодействовать с такими индукторами ферментов как невирапин, эфавиренз и ритонавир. Однако клинических данных в подтверждение этого пока нет. На сегодняшний день сведения о взаимодействии бупренорфина с АРВ-препаратами ограничены. В отношении эфавиренза и зидовудина обнаружено, что:

- при сочетании эфавиренза и бупренорфина уровень последнего снижается, однако симптомов абстиненции при этом не наблюдается (119);
- сочетание зидовудина с бупренорфином не вызывает абстиненции, уровень зидовудина не снижается, в отличие от его сочетания с метадон (120).

Бупренорфин может также взаимодействовать со следующими лекарственными средствами:

- с ингибиторами цитохрома Р450 3А4, такими как флуконазол и макролидные антибиотики;

- с индукторами цитохрома P450, такими как фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и рифампицин;
- с транквилизаторами, например бензодиазепинами.

Лечение бупренорфином под непосредственным наблюдением можно использовать и для контроля ВААРТ, хотя некоторым пациентам достаточно принимать бупренорфин раз в два или три дня. Медработники должны знать, что ПИН могут крошить сублингвальные таблетки бупренорфина и использовать их для инъекций, поскольку сообщалось о нескольких случаях гепатита у ПИН, использовавших такой метод введения бупренорфина (83).

4.4.4. Нелегальные/рекреационные наркотики и АРВ-препараты

Между АРВ-препаратами и психоактивными веществами, используемыми в немедицинских целях (см. Приложение 2), возможны взаимодействия. Это может иметь серьезные клинические последствия в отношении эффективности и безопасности ВААРТ (121). ИП и ННИОТ могут подавлять или стимулировать ферментную систему цитохрома P450 в печени, влияя на метаболизм бензодиазепинов, амфетаминов и опиоидов.

Бензодиазепины

- Мидазолам, триазолам, алпразолам, флунитразепам и другие бензодиазепины, метаболизм которых зависит в первую очередь от CYP3A4, могут взаимодействовать с ИП и другими АРВ-препаратами, подавляющими CYP3A4, что может привести к сонливости, спутанности сознания или парадоксальной агрессии.
- Невирапин, повышающий активность CYP3A4, может провоцировать симптомы абстиненции и повышения в связи с этим дозы бензодиазепинов.
- Для бензодиазепинов, в метаболизме которых CYP3A4 играет несущественную роль (лоразепам, оксазепам, темазепам и диазепам), не описано взаимодействий с АРВ-препаратами.

Кокаин

Кокаин употребляется отдельно или в сочетании с другими психоактивными препаратами. Понимание процессов, происходящих с кокаином в организме, важно для успеха ВААРТ (122).

- Превращение кокаина в норкокаин (активный гепатотоксичный метаболит) происходит с участием CYP3A4.
- ИП и другие препараты, подавляющие активность CYP3A4, могут привести к летальной передозировке кокаина.
- Невирапин, индуцирующий этот фермент, может вызывать накопление гепатотоксичного метаболита кокаина.

Амфетамин, метамфетамин и 3,4-метилендиоксиметамфетамин (МДМА)

- Эти вещества метаболизируются в основном с помощью изофермента CYP2D6.
- Некоторые ИП, особенно ритонавир, могут подавлять активность CYP2D6 и таким образом повышать токсичность этих веществ. Описано летальное взаимодействие МДМА и ритонавира (123).

Опиоиды, включая героин, кодеин, морфин и другие анальгетики

- Взаимодействие АРВ-препаратов с опиоидами происходит так же, как с метадоном (см. выше). Поэтому ННИОТ и некоторые ИП могут вызывать опиоидную абстиненцию и снижение обезболивающего эффекта.

Тетрагидроканнабинол (ТГК) – основной активный компонент продуктов переработки конопли.

- Информации о взаимодействиях ТГК с АРВ-препаратами немного.

- Исследование влияния ТГК на ВААРТ не выявило клинически значимого изменения уровня индинавира и нелфинавира в плазме (124).
- Введение мощных ингибиторов СУР3А4 (например, ИП или эфавиренза) может привести к усилению и большей длительности эффекта ТГК.

Другие психоактивные средства, которые могут использоваться в немедицинских целях

- Гамма-гидроксibuтират натрия («жидкий экс») проявляет токсичность в сочетании с ритонавиром и саквинавиром (125).
- Кетамин может ингибировать СУР3А4 и усиливать побочные эффекты АРВ-препаратов.
- Метаболизм фенциклидина происходит в основном с участием СУР3А4, поэтому ИП могут повышать риск токсичности этого препарата.

В табл. 5 кратко описаны взаимодействия психоактивных и АРВ-препаратов. Указан также основной путь метаболизма в печени. Однако следует иметь в виду, что в метаболизме каждого препарата участвуют и другие ферментные системы.

Отсутствие исследований в этой области означает, что в некоторых случаях характер взаимодействия указан только на основании сведений о ферментных путях метаболизма различных препаратов.

Таблица 5.		Взаимодействие психоактивных веществ и АРВ-препаратов	
Вещества	Основной путь метаболизма	Взаимодействия	Рекомендации
Амфетамины	СУР2D6	↑ уровня ритонавира ⇒ токсичность	Не назначать ритонавир и лопинавир/ритонавир даже в низких дозах, если пациент принимает амфетамины.
Барбитураты	СУР3А4	Барбитураты (фенобарбитал) – мощные индукторы СУР3А4	Избегать назначения других индукторов (например, эфавиренза и невирапина) пациентам, употребляющим барбитураты.
Бензодиазепины	СУР3А4 для мидазолама, триазолама, алпразолама и флунитразепама	ИП ⇒ усиление седативного эффекта, невирапин ⇒ абстинентный синдром	Избегать сочетанного применения алпразолама, мидазолама и триазолама со всеми ИП и эфавирензом.
Героин	Плазма	Нелфинавир, ритонавир ⇒ абстинентный синдром	Клинически значимого взаимодействия не обнаружено, однако взаимодействие с АРВ-препаратами такое же, как с метадоном. Поэтому ННИОТ и некоторые ИП могут вызывать опиоидную абстиненцию и потерю анальгезии. Требуется наблюдение.
Кодеин	Уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза 2В7	↑ или ↓ метаболизм ИП ⇒ возможна передозировка ⇒ ослабление анальгезии	Взаимодействие с АРВ-препаратами такое же, как с метадоном. Поэтому ННИОТ и некоторые ИП могут вызывать опиоидную абстиненцию и потерю анальгезии. Требуется наблюдение.
Кокаин	СУР3А4	↑ уровни ИП и эфавиренза ⇒ передозировка. Невирапин ⇒ гепатотоксический метаболит	Наблюдение за возможным усилением гепатотоксичности.

Вещества	Основной путь метаболизма	Взаимодействия	Рекомендации
МДМА (экстази) Гамма-гидроксibuтират	CYP2D6	↑ уровень ритонавира ⇒ токсичность	Не назначать ИП, даже в низких дозах, если пациент принимает МДМА или гамма-гидроксibuтират. Взаимодействие МДМА с ритонавиром может быть летальным.
Морфин	Уридиндифосфатглюкоронилтрансфераза 2B7	Нелфинавир, ритонавир ⇒ абстиненция, ослабление анальгезии	Взаимодействие с АРВ-препаратами такое же, как с метадонем. Поэтому ННИОТ и некоторые ИП могут вызывать опиоидную абстиненцию и потерю анальгезии. Рекомендован клинический контроль.
Тетрагидроканнабинол	CYP3A4	Возможно ↑ уровня ИП. Возможно ↓ уровня ННИОТ	Клинически значимого взаимодействия не обнаружено.
Фенциклидин	CYP3A4	ИП и эфавиренз ⇒ токсичность	Контроль токсичности фенциклидина.

4.5. Помощь в соблюдении режима лечения и наблюдение

Содействие в соблюдении режима лечения и контроль должны быть частью повседневной клинической работы всех медработников, оказывающих помощь ВИЧ-инфицированным пациентам. Критически важным фактором долговременного иммунологического и вирусологического эффекта терапии является соблюдение режима терапии, особенно в первые 4–6 месяцев лечения (110). Умеренные отклонения в приеме доз АРВ-препаратов (88–99%) в последующий период (поддерживающая фаза через 6 месяцев после начала терапии) меньше влияют на результат лечения. Можно рекомендовать ряд мер по повышению приверженности лечению, но максимум внимания нужно уделить тем мерам, которые рассчитаны на первые месяцы ВААРТ (126–130).

Консультируя каждого пациента по вопросам соблюдения режима терапии, медработник должен убедиться, что пациент:

- имеет моральную и практическую поддержку в повседневной жизни;
- адаптировал режим терапии к своему распорядку дня;
- понимает, что несоблюдение рекомендаций грозит развитием лекарственной устойчивости и неэффективностью лечения;
- знает, что необходимо принимать все предписанные дозы препаратов;
- не стесняется принимать препараты при посторонних;
- вовремя приходит на прием;
- знает о возможном взаимодействии и побочных эффектах АРТ, заместительной терапии и наркотиков;
- знает остораживающих признаках, требующих обращения к врачу (51).

Дополнительные меры, способствующие соблюдению режима терапии, включают:

- лечение депрессии (61);
- устранение нежелательных лекарственных взаимодействий и коррекцию доз;
- выдачу лекарств небольшими порциями²⁴ через короткие интервалы времени, для того, чтобы:

²⁴ На начальном этапе лечения соблюдению режима способствует назначение препаратов, требующих однократного приема в день, прием небольшого числа таблеток и использование комбинаций фиксированных доз препаратов в одной таблетке (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

- выявить пропуски приема препаратов до развития лекарственной устойчивости;
- предупредить прерывание терапии и неправильное использование лекарств;
- непосредственно наблюдать за приемом АРВ-препаратов, особенно при одновременном лечении наркозависимости.

4.6. Тактика при острой и хронической боли (в том числе у пациентов, получающих ЗТО)

Лечение боли и опиоидная зависимость не всегда противоречат друг другу. Врачи неохотно назначают обезболивающие потребителям наркотиков, потому что:

- подозревают, что пациент просто стремится заполучить препарат и преувеличивает интенсивность боли;
- ошибочно считают, что для ПИН метадон в поддерживающей дозе является адекватным анальгетиком;
- опасаются, что препараты на основе кодеина повлияют на результаты тестирования в клиниках, где проводится заместительная терапия метадонном;
- лекарственные взаимодействия с АРВ-препаратами приводят к уменьшению обезболивающего эффекта;
- необходимые анальгетики отсутствуют в клинике.

В результате пациент не получает достаточного обезболивания, начинает самостоятельный поиск обезболивающих средств и иногда делает это нелегально.

4.6.1. Лечение боли у пациентов, получающих метадон

Обычной суточной дозы метадона недостаточно для адекватного обезболивания, поскольку у пациента развивается толерантность к его анальгетическому эффекту. Это говорит о том, что:

- необходимо назначать дополнительные анальгетики для лечения острой и хронической боли ВИЧ-инфицированным ПИН, получающим поддерживающее лечение метадонном, начиная с маленькой дозы, постепенно увеличивая ее в зависимости от эффекта;²⁵
- не следует назначать петидин и пироксикам вместе с ритонавиром или лопинавиром/ритонавиром;
- необходимо рассмотреть альтернативные методы обезболивания (акупунктура, массаж и др.), особенно при хронической боли;
- требуется тщательное клиническое наблюдение за ПИН, получающими АРТ и обезболивание, чтобы вовремя скорректировать дозы или режим приема препаратов.
- врачи должны подходить к лечению боли у ПИН, получающих метадон, так же, как у ПИН, не получающих метадон.²⁶

4.6.2. Лечение боли у пациентов, получающих бупренорфин

Необходимы дополнительные клинические исследования по лечению боли у пациентов, получающих бупренорфин. Как и метадон, бупренорфин обладает мощным анальгетическим эффектом, однако ежедневная доза для заместительной терапии недостаточна для обезболивания. Поэтому:

- Пациентам, принимающим бупренорфин, которым необходимо обезболивание, следует в первую очередь назначать ненаркотические анальгетики; иногда бывает достаточно временного повышения дозы бупренорфина.
- Если острую боль не удается купировать ненаркотическими анальгетиками или повышением дозы бупренорфина, необходимо предпринять более активные меры, включая назначение быстродействующих наркотических (опиоидных) анальгетиков.

²⁵ Следует отметить, что, как и метадон, ИП и ННИОТ влияют на метаболизм анальгетиков на основе опиоидов. Пациентам, которым необходимо длительное лечение боли, может потребоваться повышение дозы опиоидных анальгетиков, так же как им требовалось увеличение дозы метадона.

²⁶ Например, женщине, принимающей метадон, во время родов потребуются такое же обезболивание, как и любой другой женщине.

- Если принимающему бупренорфин пациенту требуется дополнительно назначить опиоидный анальгетик, необходимо иметь в виду следующее:
 - не следует назначать морфин;
 - на время лечения опиоидными анальгетиками следует прекратить прием бупренорфина;
 - пока бупренорфин не будет выведен из организма, для адекватного обезболивания могут потребоваться повышенные дозы быстродействующих опиоидных анальгетиков, после чего их дозу можно снизить.
 - ◊ прием бупренорфина нужно возобновлять только через некоторое время после последней дозы опиоидного анальгетика, исходя из времени полувыведения последнего.
 - ◊ следует отдавать предпочтение некомбинированным опиоидным анальгетикам, для того чтобы избежать токсичности и побочных эффектов, а также упростить определение оптимальной дозы.
 - ◊ пациентам с хронической болью, не купируемой повышенной дозой бупренорфина и нуждающимся в дополнительном обезболивании, может потребоваться переход на терапию метадонем (131, 132).

Дополнительную информацию по лечению боли можно найти в Протоколе 3 «Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ».

V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности лечения для ПИН и его эффективности. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об укреплении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Следующие данные должны собираться каждым медицинским учреждением на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие).

- Число ВИЧ-инфицированных пациентов (обратившихся в учреждение) – при дальнейших расчетах эта цифра будет использоваться как знаменатель по отношению к данным, указанным ниже.
- Число ПИН среди всех ВИЧ-инфицированных пациентов.
 - Число активных ПИН (принимавших наркотики в последние 4 недели).
 - Число бывших ПИН (не принимавших наркотики в последние 4 недели).
- Число ПИН, имеющих показания для проведения АРТ (число лимфоцитов CD4 <350/мкл).
 - Число активных ПИН (принимавших наркотики в последние 4 недели), имеющих показания для проведения АРТ.
 - Число бывших ПИН (не принимавших наркотики в последние 4 недели), имеющих показания для проведения АРТ.
- Число ВИЧ-инфицированных ПИН, получающих ВААРТ.
 - Число активных ПИН (принимавших наркотики в последние 4 недели), получающих ВААРТ.
 - Число бывших ПИН (не принимавших наркотики в последние 4 недели), получающих ВААРТ.
- Число ВИЧ-инфицированных ПИН, получающих заместительную терапию.
 - Число ПИН, получающих метадон.
 - Число ПИН, получающих бупренорфин.
- Число умерших ВИЧ-инфицированных ПИН (смертность, обусловленная ВИЧ-инфекцией и другими причинами, такими, как несчастные случаи, отравление наркотиками, самоубийства).

Кроме того, может быть полезен сбор данных о доступности для ПИН других видов лечения (лечение гепатитов В и С, туберкулеза). Соответствующую информацию можно найти в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», в Протоколе 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и в Протоколе 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

Приложение 1. Индекс тяжести зависимости (ASI), Европейская версия 6 (EuroASI6)²⁷

А Общая информация – Это стандартный опросник, который содержит вопросы о различных аспектах жизни – здоровье, работе, потреблении алкоголя и наркотиков и т. п. Некоторые вопросы относятся к последним 30 дням или последним 6 месяцам, другие – ко всей жизни. Вся предоставленная вами информация является конфиденциальной (объяснить значение этого понятия) и будет использована для ... (изложить цель). Пожалуйста, отвечайте на вопросы максимально точно. Если вы не понимаете вопрос или предпочитаете на него не отвечать, пожалуйста, скажите об этом. Опрос займет около часа. Есть ли у вас вопросы, прежде чем мы начнем? Сначала мы коснемся общей информации.

ФИО пациента:

A1. Идентификационный номер пациента:

ФИО интервьюера:

A2. Идентификационный номер интервьюера:

или

A3. Идентификационный номер наблюдателя:

A4. Дата опроса:

A5. Дата поступления:

A6. Временные рамки опроса:

1. Перед датой опроса
2. Перед датой поступления
3. Перед другой датой

A7. Время начала опроса:

A8. Пол (1 – мужской, 2 – женский):

A9. Дата рождения:

(Полных лет: _____)

A10. Страна рождения:

- a. респондента
- b. отца
- c. матери

A11. Национальность:

- 1 - Гражданин данной страны
- 2 - Гражданин страны – члена ЕС
- 3 - Гражданин другой страны

(Уточните) _____

A12. Ваше сегодняшнее семейное положение:

1. Женат (замужем)
2. Совместное проживание
3. Вдовец (вдова)
4. Разведен(а)
5. Проживает отдельно
6. Никогда не был(а) женат (замужем) 6 → A14

A13. Длительность указанного семейного положения (пункт A12). Годы Месяцы

Источник: Alterman AI et al., 2005 (133).

A14. Кто направил вас на лечение?

(т.е., направил именно в эту программу)

- 1 - Самостоятельно, родные или друзья
- 2 - Специалист или служба по лечению алкоголизма или наркозависимости
- 3 - Другие медицинские работники или службы
- 4 - Учебное заведение
- 5 - Программа помощи служащим
- 6 - Местные организации (служба занятости, приют, церковь и др.)
- 7 - Правозащитные или правоохранительные органы

В Проживание – В следующих вопросах выясняется, находились ли вы в местах лишения свободы или под надзором в течение 6 месяцев, начиная с _____ или в течение 30 дней, начиная с _____

[Примечание: 6 месяцев = 180 дней – при необходимости проинформируйте респондента.]

V1. Из последних **6 месяцев**, приблизительно сколько дней вы провели в больнице, наркологическом или психиатрическом стационаре, исправительном учреждении, реабилитационном заведении, доме группового проживания?

A. Последние 6 месяцев **B.** 30 дней

000 → V8

Из этих дней, сколько вы провели:

A. B.

V2. в стационаре в связи с лечением наркологической или алкогольной зависимости?

V3. в больнице в связи с другими проблемами ?

V4. в психиатрической больнице?

V5. в исправительном учреждении?

V6. в реабилитационном заведении или в доме группового проживания?

V7. или вы проживали в условиях ограничения свободы или под надзором в каком-то другом месте?
В каком именно месте? _____

V8. Сколько дней вы провели в приюте для бездомных?

A. Последние 6 месяцев **B.** 30 дней

000 → V9

V9. Сколько дней вы прожили на улице или в таких местах, как брошенные дома, машины или парки, из-за того, что вам было негде жить?

A. Последние 6 месяцев **B.** 30 дней

000 → Примечание

[Примечание: Если V8A или V9A > 0 (т.е., респондент жил какое-то время в приюте или на улице в последние 6 месяцев), то перейти к следующему примечанию].

V10. Жили вы когда-нибудь в приюте для бездомных или на улице (в брошенных домах, машинах или в парке) из-за того, что вам негде было жить? 1 – Да, 0 – Нет

[Примечание: Если V1B + V8B = 30 (т.е., если все последние 30 дней респондент прожил в приюте или в не приспособленных для жилья местах), переходите к разделу «Здоровье».]

V11. В последние 30 дней (когда вы НЕ находились под арестом, надзором или в приюте), с кем вы проживали? [Отметьте все, что подходит]

- 1 - Один (одна)
- 2 - С супругом (супругой) /сожителем (сожительницей)
- 3 - С детьми младше 18 лет
- 4 - С родителями
- 5 - С другими взрослыми родственниками
- 6 - С другими взрослыми, не родственниками
- 7 – Нет ответа

В12. В последние 30 дней (когда вы НЕ находились под арестом, надзором или в приюте) вы проживали с кем-то, кто в настоящее время имеет проблемы с алкоголем или наркотиками?

1 – Да, 0 – Нет

С Здоровье – Следующие вопросы касаются вашего физического здоровья.

С1. Какая у вас есть медицинская страховка?

[Отметьте все, что подходит]

1 - Никакой

2 - Частная страховка, индивидуальный план медицинского страхования

3 - Военная медицинская страховка

4 - Государственная медицинская страховка (для пожилых)

5 - Государственная медицинская страховка (для малообеспеченных)

6 - Другое (уточните: _____)

7 - Нет ответа

[Примечание: Для мужчин пропустите С2.]

С2. Вы сейчас беременны?

1 – Да, 0 – Нет, 2 – Не уверена

Вам когда-нибудь говорил врач или другой медработник о том, что у вас есть/были следующие проблемы со здоровьем?

1 – Да, 0 – Нет

С3. Высокое артериальное давление

С4. Диабет

С5. Болезнь сердца

С6. Инсульт

С7. Эпилепсия или судороги

С8. Злокачественные опухоли

С9. ВИЧ-инфекция/СПИД

С10. Туберкулез или положительный тест на туберкулез (напр., положительная туберкулиновая проба)

С11. Гепатит

С12. Цирроз или другое хроническое заболевание печени

С13. Хроническая болезнь почек

С14. Хронические болезни легких (например, бронхиальная астма, эмфизема, хроническое обструктивное заболевание легких)

С15. Другие хронические заболевания

-напр., артрит, хроническая боль в спине, болезни пищеварительного тракта (колит и т.п.)

-если «Да», уточните _____

С16. Есть ли у вас болезни, серьезно нарушающие зрение, слух или способность двигаться?

-если «Да», уточните: _____

[Примечание: Если для С3 – С16 все ответы 0 – Нет, то пропустите С17.]

С17. Назначали вам когда-нибудь лекарства от этих болезней?

0 – Нет

1 – Да, и продолжаю принимать все необходимые лекарства, как прописано

2 – Да, я должен был принимать, но не принимаю

3 – Да, но врач сказал, что лекарства больше не нужны

C18. Вы получаете пенсию (или пособие) по инвалидности?
 -исключая инвалидность в связи с психическим нарушением 1 – Да, 0 – Нет

C19. Как бы вы оценили свое физическое состояние в последние 30 дней?
 0 – отличное
 1 – очень хорошее
 2 – хорошее
 3 – удовлетворительное
 4 – плохое

(C20 - C23) В последние 30 дней:

[Примечание: НЕ включайте проблемы, связанные исключительно с приемом алкоголя или наркотиков, с абстиненцией или интоксикацией.]

C20. Сколько дней у вас были проблемы с физическим здоровьем?
 напр., болезнь, травма, боль, плохое самочувствие, нетрудоспособность
 - включая стоматологические проблемы Дни

C21. Сколько дней вы не могли заниматься обычными делами из-за проблем с физическим здоровьем?
 Дни

C22. Насколько сильно вы ощущали боль или страдали от физического недомогания?
 0 – совсем нет
 1 – немного
 2 – умеренно
 3 – довольно сильно
 4 – очень сильно

C23. Насколько вы были озабочены или обеспокоены вашим физическим здоровьем?
 0 – совсем нет
 1 – немного
 2 – умеренно
 3 – довольно сильно
 4 – очень сильно

C24. В какой степени важно для вас сейчас лечение (текущее или дополнительное) физических заболеваний или состояний?
 0 – совсем нет
 1 – немного важно
 2 – умеренно важно
 3 – довольно важно
 4 – крайне важно

C25. Сколько раз в жизни вы были госпитализированы (по крайней мере на сутки) по поводу физического заболевания или состояния?
 -Не учитывайте лечение алкоголизма и наркозависимости, психических расстройств, а также неосложненные роды
 Разы

C26. Сколько раз вы пользовались услугами неотложной помощи по поводу какой-либо медицинской проблемы?
 А. Последние 6 месяцев В. 30 дней
 000 → C27

C27. Сколько дней вы принимали назначенные лекарства для лечения физического заболевания или состояния?
 -Не учитывайте лекарства от алкоголизма, наркозависимости и психических расстройств.
 А. В.
 000 → C28

C28. Сколько раз вы приходили к врачу или другому медицинскому работнику на амбулаторный прием?.

- напр., для прохождения любого медицинского обследования или получения любого вида помощи по поводу какой-либо медицинской проблемы или заболевания.

- Не учитывайте лечение алкоголизма/наркомании и психических расстройств.

A. B. 000 → D

D Работа и материальное положение – Следующие вопросы касаются вашего образования, работы и финансовых возможностей.

D1. Какой самый высокий уровень вашего образования из указанных?

1. Неполное среднее
2. Полное среднее
3. Среднее специальное
4. Высшее (бакалавр)
5. Послевузовское образование, например, аспирантура или выше (магистр или выше)
6. Без образования

D2. Есть ли у вас ученые степени, удостоверения о квалификации, сертификаты о прохождении специализации? 1 – Да, 0 – Нет

(Уточните) _____

D3. Сколько классов школы вы закончили (проучились лет)? (Годы)

(Уточните) _____

D4. Вы служили в армии? 1 – Да, 0 – Нет

D5. Вы проходите сейчас обучение или повышение квалификации?

напр., в средней школе, колледже, на курсах и т.д.

0 – Нет 1 – С полной занятостью, 2 – С частичной занятостью

D6. У вас есть действующее водительское удостоверение?

1 – Да, 0 – Нет

D7. Пользуетесь ли вы автомобилем (собственным или каким-то другим)?

1 – Да, 0 – Нет

D8. В настоящее время испытываете ли вы трудности с посещением врача, школы, работы из-за транспортных проблем?

1 – Да, 0 – Нет

[Примечание: Вопрос D9 задайте в том случае, если ответ на него не ясен на основе предшествующей информации.]

D9. Вы можете читать и писать (по-русски) достаточно хорошо, чтобы заполнить анкету при поступлении на работу?

1 – Да, 0 – Нет

D10. Ваша занятость в настоящее время? (Отметьте одно)

1. Полная рабочая неделя (35+ часов в неделю) → D12
2. Неполная рабочая неделя (<35+ часов в неделю) → D12
3. Не работаю и активно ищу работу (или временно не работаю, увольнение) → D14
4. Неработающий(ая) -не работаю и не ищу работу

D11. [Если неработающий] Что лучше всего подходит для вашей ситуации? (Отметьте одно, → D14)

1. Домохозяйка (домохозяин)
2. Студент
3. Инвалид
4. Пенсионер
5. Не ищу работу
6. Проживающий под надзором (приют, клиника, реабилитационное учреждение)
7. Другое _____

D12. Чем вы занимаетесь (основная работа)?
(Уточните) _____

[Примечание: Отметьте одну категорию из перечисленных в D12.]

- 1 - Неквалифицированный труд
- 2 - Квалифицированный труд
- 3 - Служащий низшего звена
- 4 - Мелкий предприниматель
- 5 - Служащий среднего звена
- 6 - Дипломированный специалист
- 7 - Другое

D13. Эта работа неофициальная (без формальной регистрации)?
1 – Да, 0 – Нет

D14. Максимальная продолжительность работы с полной занятостью?
-На одном предприятии или на самого себя Месяцы 000 → D17

D15. Как давно эта работа закончилась?

[Примечание: Введите 000, только в том случае, если текущая работа с полной занятостью самая продолжительная.]

Месяцы

D16. Кем вы тогда работали? (Уточните) _____

[Примечание: Отметьте одну категорию из перечисленных в Примечании к D12]

D17. В последние 6 месяцев (начиная с _____) сколько недель вы получали оплату за труд?
-Включая оплаченное нерабочее время, больничные листы, отпуск, дни, когда вы работали на себя, неофициальную работу
Недели,
Макс = 26
00 → D22

D18. Сколько вы заработали за последние 6 месяцев без учета налогов?
€ (местная валюта)

(D19 – D22) В последние 30 дней:

D19. Сколько дней вы получали оплату за труд?
-Включая оплаченное нерабочее время, больничные листы, отпуск, работу на себя, неофициальную работу
Дни 00 → D22

D20. Сколько вы заработали без учета налогов? € (местная валюта)

D21. Сколько дней у вас были какие-либо проблемы на работе?
-напр., из-за некачественной работы, плохой дисциплины, споров, прогулов и др.
Дни

D22. Вы искали работу?
-напр., посылали резюме, заполняли анкету, разговаривали с возможными работодателями
1 – Да, 0 – Нет

D23. Насколько важно для вас сейчас получить поддержку (например, консультирование, тренинг или обучение), которая помогла бы вам получить какую-то рабочую подготовку, найти работу или решить проблемы, связанных с работой?
-текущая или дополнительная помощь
0 – совсем нет
1 – немного важно
2 – умеренно важно
3 – довольно важно
4 – крайне важно

Следующая серия вопросов (D24 - D32) касается источников доходов и средств к существованию.

D24. Вы живете в предоставленном государством жилище или получаете субсидию на оплату жилья?
1 – Да, 0 – Нет

В последние 30 дней, сколько денег вы получили в виде:

D25. пенсии, социальной страховки, пособия по безработице или нетрудоспособности?
€ (местная валюта)

D25b. ... в последние 6 месяцев?

D26. социальной помощи?
напр., пособие по соцобеспечению, пособие неимущим семьям
€ (местная валюта)

D26b. ... в последние 6 месяцев?

D27. другой государственной помощи?
напр., талоны на продукты, субсидии на оплату расходов на электроэнергию, тепло, и т.д.
€ (местная валюта)

D27b. ... в последние 6 месяцев? € (местная валюта)

D28. детских пособий или алиментов?
-от бывшего супруга, родителей ребенка € (местная валюта)

D28b. ... в последние 6 месяцев? € (местная валюта)

D29. вознаграждения за незаконную деятельность?
напр., сбыт наркотиков, проституция, азартные игры, продажа краденого
€ (местная валюта)

D29b. ... в последние 6 месяцев? € (местная валюта)

D30. доходов из других источников?
напр., возвращение долгов/получение сумм от родственников или других людей,
непредвиденные доходы (наследство, выигрыш в лотерею и др.)
€ (местная валюта)

D30b. ... в последние 6 месяцев? € (местная валюта)

D31. Из какие источников вы сейчас получаете средства на оплату жилья, продуктов питания и других предметов первой необходимости?
[Отметьте все, что подходит.]

1. Работа

2. Пенсионное обеспечение

-напр., пенсия, средства из фонда социального страхования

3. Пособие по инвалидности

-напр., пенсия, средства из фонда социального страхования, компенсация от работодателя

4. Пособие по безработице

5. Государственная или социальная помощь

-напр., материальная помощь, временная помощь для неимущих семей, продовольственные талоны, субсидии на жилье

6. Детские пособия или алименты

7. Семья, друзья, компаньоны

8. Незаконная деятельность

9. Ситуация проживания в местах лишения свободы или под надзором

-напр., в больнице, реабилитационном учреждении, приюте и др.

10. Другое, например, сбережения и т.п.

Уточните: _____

11. Нет никаких источников

D32. Вы когда-нибудь официально объявляли о банкротстве?
1 – Да, 0 – Нет

- D33. Были ли у вас случаи невыплаты государственного займа?
напр., кредита на обучение 1 – Да, 0 – Нет
- D34. Отстае ли вы сейчас по каким-либо выплатам больше, чем на месяц?
напр., за коммунальные услуги, по кредиту, за ребенка, выплату долга, по счетам за медицинские или юридические услуги 1 – Да, 0 – Нет
- D35. Сколько человек (кроме вас) зависят от вашей регулярной финансовой поддержки?
напр., на расходы на жилье, питание, текущие расходы, обеспечение детей
–Включая тех, кого респондент обеспечивает реально, и тех, кого обязан обеспечивать по закону 1 – Да, 0 – Нет
- D36. Достаточно ли у вас средств, чтобы обеспечить необходимым (например, жильем, питанием, одеждой) себя и тех, кто зависит от вас?
–Не считая доходов от незаконной деятельности 1 – Да, 0 – Нет

Е Наркотики и алкоголь – Следующие вопросы касаются приема алкоголя и наркотиков, а также наркологического лечения, которое вы, возможно, проходили.

Сведения о лечении

- E1. Сколько раз вы лечились от алкоголизма или наркозависимости?
–Включая обследования, даже если за ними не следовало дополнительного лечения 00 → E6
- E2. Сколько раз из этих случаев лечение заключалось только в детоксикации?
–За детоксикацией не следовало дополнительного лечения
- E3. Сколько лет вам было, когда вы впервые лечились от алкоголизма или наркозависимости?
Сколько дней вы:
- E4. амбулаторно посещали врача (для лечения алкоголизма или наркозависимости)?
А. Последние 6 месяцев В. 30 дней 000 → E5
- E5. принимали препараты, выписанные вам для лечения алкоголизма или наркозависимости?
напр., метадон, налтрексон, Ревиа, средства для детоксикации, и др.
–Исключая назначенные вам средства для лечения никотиновой зависимости 000 → E6
- E6. посещали собрания групп само- и взаимопомощи, например, общества анонимных алкоголиков, анонимных потребителей наркотиков, анонимных потребителей кокаина? 000 → E7
- E7. Какова наибольшая продолжительность времени, в течение которого вы посещали собрания групп само- и взаимопомощи не реже 2 дней в неделю?
Годы Месяцы

Потребление алкоголя

- E8. Сколько лет за вашу жизнь вы регулярно употребляли алкоголь в течение 3 и более дней в неделю?
–Исключая период воздержания 00 → E10
- E9. Сколько лет за вашу жизнь вы регулярно выпивали не меньше такого количества стандартных порций алкоголя в день (5 - для мужчин, 4 - для женщин) в течение 3 и более дней в неделю?
>0 → E11
- E10. Бывали у вас в жизни периоды, когда вы выпивали не меньше такого количества стандартных порций алкоголя в день (5 - для мужчин, 4 - для женщин) в течение 50 дней или дольше?
1 –Да, 0 – Нет
- E11. Сколько лет вам было, когда вы впервые попробовали алкоголь и почувствовали его действие?
[если респондент никогда не пил, впишите код 99]

- E12. За последние 6 месяцев, в тот месяц, когда вы пили больше всего, как часто вы это делали?
 0 – Не употреблял(а) (→ E20)
 1 – 1–3 раза в месяц
 2 – 1–2 раза в неделю
 3 – 3–6 раз в неделю
 4 – ежедневно
- E13. В последние 30 дней, сколько дней вы употребляли алкогольные напитки?
 00 → E20
- E14. Когда вы пили в последний раз?
 (00 – если сегодня, 01 – если вчера, 02 – если два дня назад и т.д.)
- E15. В последние 30 дней, сколько дней вы пили не меньше (5 - для мужчин, 4 - для женщин) стандартных порций алкоголя в день?
- E16. В последние 30 дней, сколько денег вы потратили на спиртное для себя?
 € (местная валюта)
- Симптомы алкоголизма
- В последние 30 дней:**
- E17. У вас были какие-нибудь симптомы абстиненции вскоре после сокращения или прекращения приема алкоголя?
 1 – Да, 0 – Нет
- E18. Вам трудно было контролировать и сокращать количество выпитого или отказаться от употребления алкоголя или вы проводили большую часть дня за выпивкой?
 1 – Да, 0 – Нет
- E19. Были ли у вас из-за потребления алкоголя проблемы со здоровьем, психологические трудности; или вы вели себя неадекватно на работе (в школе) или дома, ввязывались в ссоры; или имели проблемы с правоохранительными органами?
 1 – Да, 0 – Нет
- E20. Вас беспокоил тот факт, что вы испытывали тягу к алкоголю?
 1 – Да, 0 – Нет
- E21. Сколько дней вы испытывали эти или какие-либо другие проблемы, связанные с употреблением алкоголя?
 00 → E23
- E22. В последние 30 дней, до какой степени вы были обеспокоены или озабочены этими проблемами, связанными с потреблением алкоголя?
 0 – совсем нет
 1 – немного
 2 – умеренно
 3 – значительно
 4 – очень сильно
- E23. Насколько важно для вас сейчас лечение алкоголизма (текущее или дополнительное)?
 0 – совсем не важно
 1 – немного важно
 2 – умеренно важно
 3 – довольно важно
 4 – крайне важно
- E24. Насколько важно для вас добиться полного отказа от приема алкоголя и соблюдения воздержания (т.е. не пить совсем)?
 0 – совсем не важно
 1 – немного важно
 2 – умеренно важно
 3 – довольно важно
 4 – крайне важно

Потребление психоактивных веществ – конкретные вещества

Примечание: Вручите респонденту список психоактивных веществ, а затем скажите: «Я буду спрашивать вас о каждой группе перечисленных веществ. Об алкоголе мы уже поговорили, давайте начнем с марихуаны»:

Перед пунктом А: Вы когда-нибудь пробовали или принимали _____ (даже если это случилось хотя бы однажды или было назначено врачом)?

- A. Сколько лет вам было, когда вы впервые попробовали _____?
- B. Сколько лет за вашу жизнь вы принимали _____ 3 раза в неделю или чаще?
-Исключите периоды полного отказа от наркотиков
- C. В течение жизни вы принимали _____ 50 дней подряд или дольше?
- D. За последние 30 дней, сколько дней вы принимали _____ ?
- E. За последние 30 дней, вы принимали _____ ([0] – только по назначению [Rx] или [1] – нелегально или больше, чем было назначено [не Rx])?

Примечание: Если респондент говорит:

1. Никогда не пробовал(а) это вещество (напр., E25-A), код «99» и переходите к следующему веществу (E26-A).
2. Принимал(а) 3 раза в неделю или чаще в течение года или дольше (напр., E25-B), пропустите следующий пункт (E25-C) и продолжайте.
3. Не принимал(а) в последние 30 дней (напр., E25-D = 00), переходите к следующему веществу (E26-A).

	A. Возраст при первом приеме (99 → след. A)	B. Число лет регулярного приема (в течение жизни) (>00 → D)	C. Прием 50+ дней (в течение жизни) (1 – да, 0 – нет)	D. Прием в последние 30 дней (00 → след. A)	E. Прием как Rx (последние 30 дней) (0 - Rx, 1 – не Rx)
E25. Марихуана					
E26. Транквилизаторы					
E27. Кокаин					
E28. Психостимуляторы					
E29. Галлюциногены					
E30. Героин					
E31. Метадон					
E32. Другие опиаты					
E33. Летучие соединения					

Потребление психоактивных веществ – категории проблем

- 01 – Алкоголь
- 02 – Марихуана
- 03 – Транквилизаторы
- 04 – Кокаин/крэк
- 05 – Психостимуляторы
- 06 – Галлюциногены
- 07 – Героин
- 08 – Метадон
- 09 – Другие опиаты
- 10 – Летучие соединения
- 11 – Другие вещества
- 12 – Никакие

Способ(ы) введения

Как вы употребляете _____

Главная проблема	А. Категория	В. В течение жизни [отметьте все, что применимо]	С. В последние 30 дней [отметьте все, что применимо]
Е34. Какое вещество из списка (01 - 12) вызывает у вас наиболее серьезные проблемы и может заставить вас начать лечение? Укажите конкретное вещество из представленных категорий:	12 → Е37	__1. Проглатывание __2. Вдыхание через нос __3. Курение __4. Инъекции __5. Другое	__1. Проглатывание __2. Вдыхание через нос __3. Курение __4. Инъекции __5. Другое __6. Не употребляю
Вторая по значению проблема		В. В течение жизни [отметьте все, что применимо]	С. В последние 30 дней [отметьте все, что применимо]
Е35. Какое вещество из списка (01 - 12) вызывает у вас вторую по значению проблему и может заставить вас начать лечение? Укажите конкретное вещество из представленных категорий:	А. Категория 12 → Е37	__1. Проглатывание __2. Вдыхание через нос __3. Курение __4. Инъекции __5. Другое	__1. Проглатывание __2. Вдыхание через нос __3. Курение __4. Инъекции __5. Другое __6. Не употребляю
Третья по значению проблема		В. В течение жизни [отметьте все, что применимо]	С. В последние 30 дней [отметьте все, что применимо]
Е36. Какое вещество из списка (01 - 12) причиняет вам вторую по значению проблему и может заставить вас начать лечение? Укажите конкретное вещество из представленных категорий:	А. Категория 12 → Е37	__1. Проглатывание __2. Вдыхание через нос __3. Курение __4. Инъекции __5. Другое	__1. Проглатывание __2. Вдыхание через нос __3. Курение __4. Инъекции __5. Другое __6. Не употребляю

[Примечание: 4. Инъекции = в/в и не-в/в, напр., внутримышечные, подкожные и др.]

Потребление психоактивных веществ – общие вопросы

Е37. Сколько лет на протяжении жизни вы принимали нелегальные или «уличные» наркотики (исключая алкоголь) или злоупотребляли назначенными вам препаратами 3 и более раз в неделю?

Е38. За последние 6 месяцев как часто вы принимали нелегальные или «уличные» наркотики (и/или злоупотребляли назначенными препаратами) в тот месяц, когда злоупотребление было самым активным?

- 0 – Не принимал(а) (→ Е45)
 1 – 1–3 раза в месяц
 2 – 1–2 раза в неделю
 3 – 3–6 раз в неделю
 4 – ежедневно

Е39. В последние 30 дней, сколько дней вы принимали наркотики или злоупотребляли назначенными вам препаратами?

00 → Е45

Е40. Когда вы принимали наркотики или злоупотребляли назначенным вам препаратами в последний раз?

00 – если сегодня, 01 – если вчера, 02 – если два дня назад и т.д.

Е41. В последние 30 дней, сколько денег вы потратили на наркотики?

- Исключая деньги, потраченные на препараты, используемые для лечения наркозависимости (напр., метадон, детоксикационные средства и др.)
 € (местная валюта)

Симптомы наркозависимости**В последние 30 дней:**

Е42. У вас были какие-нибудь симптомы абстиненции вскоре после сокращения или прекращения приема наркотиков?

1 – Да, 0 – Нет

- E43. Вам трудно было контролировать, сокращать прием наркотиков или вообще отказаться от них; или вы проводили большую часть дня, принимая наркотики, находясь под действием наркотиков, выходя из этого состояния или пытаясь раздобыть наркотики?
1 – Да, 0 – Нет
- E44. Приходилось ли вам испытывать из-за наркотиков проблемы со здоровьем, психологические трудности или вы вели себя неадекватно на работе (в школе) или дома, ввязывались в ссоры или имели проблемы с правоохранительными органами?
1 – Да, 0 – Нет
- E45. Вас беспокоил тот факт, что вы испытывали тягу к наркотикам?
1 – Да, 0 – Нет
- E46. Сколько дней вы испытывали эти или какие-либо другие проблемы, связанные с употреблением наркотиков?
00 → E48
- E47. В последние 30 дней, до какой степени вы были обеспокоены или озабочены проблемами, связанными с потреблением наркотиков?
0 – совсем не озабочен(а)
1 – немного
2 – умеренно
3 – значительно
4 – очень сильно
- E48. Насколько важно для вас сейчас (текущее или дополнительное) лечение наркозависимости?
0 – совсем не важно
1 – немного важно
2 – умеренно важно
3 – довольно важно
4 – крайне важно
- E49. Насколько важно для вас добиться полного отказа от приема наркотиков и соблюдения воздержания (т.е. вообще не принимать наркотики)?
0 – совсем не важно
1 – немного важно
2 – умеренно важно
3 – довольно важно
4 – крайне важно
- E50. После начала приема наркотиков были у вас периоды полного воздержания от **наркотиков и алкоголя** длительностью не меньше года?
–Исключить соответствующий прием препаратов, назначенных врачом (напр., метадона, психотропных средств)
1 – Да, 0 – Нет
0 → E52
- E51. Как долго длился период полного воздержания от наркотиков?
[Если к настоящему времени этот период продолжается год или больше, впишите 00 00. Укажите самый последний из периодов отказа от наркотиков, длившихся не меньше года.]
Годы Месяцы

Риск для здоровья

[Примечание: Если еще неясно, задайте вопрос E52, или заполните на основе полученной ранее информации.]

- E52. Вы когда-нибудь употребляли инъекционные наркотики?
(Инъекционные = в/в и не-в/в инъекции)
1 – Да, 0 – Нет
0 → E54

E53. Когда в последний раз вы использовали совместно шприцы или другое оборудование для инъекций?

–Если никогда, код НН НН

–Если в течение последнего месяца, код 00 00

Годы назад Месяцы назад

E54. В последние 6 месяцев, со сколькими разными людьми у вас были половые контакты: оральные, анальные или вагинальные?

E55. Когда в последний раз вы проходили тест на ВИЧ/СПИД?

–Если никогда, укажите НН НН

–Если в последний месяц, укажите 00 00

Годы назад Месяцы назад

Табакокурение – сигареты и др.

E56. Сколько лет вам было, когда вы впервые выкурили сигарету или попробовали табак в другом виде?

напр., жевательный табак, сигары, курительная трубка

–Если никогда не пробовали, код 99

99 → E59

E57. Сколько лет в течение вашей жизни вы курили сигареты (или потребляли табак в другом виде) ежедневно?

E58. В последние 30 дней, сколько дней вы курили сигареты (или потребляли табак в другом виде)?

Азартные игры

E59. Испытывали вы когда-либо в жизни финансовые затруднения из-за азартных игр?

1 – Да, 0 – Нет

E60. В последние 30 дней, сколько дней вы участвовали в какой-либо из таких азартных игр, как лотерея, тотализатор, игра в казино, или в незаконных играх любого рода?

F Отношения с законом – Следующие вопросы касаются незаконной деятельности и привлечения к уголовной ответственности.

F1. Вы когда-нибудь попадали в тюрьму или заключались под стражу (хотя бы на несколько часов)?

1 – Да, 0 – Нет

F2. Вы когда-нибудь подвергались аресту?

1 – Да, 0 – Нет

0 → F18

F3. Сколько лет вам было при первом аресте?

>17 → (F7-14)

F4. До 18 лет вас арестовывали за:

[Отметьте все, что применимо]

1. Насильственные действия и преступление против личности

напр., ограбление, вооруженное нападение, изнасилование

2. Преступления, связанные с наркотиками

напр., производство, распространение, хранение

3. Корыстные и имущественные преступления

напр., магазинные кражи, ночные кражи со взломом, кражи автомобилей, вандализм, поджоги

4. Правонарушения, применимые только к несовершеннолетним

напр., побег из дома, употребление спиртного, нарушение правил по возрастным ограничениям, прогулы школьных занятий

5. Другие правонарушения (Уточните) _____

F5. Сколько раз вы были осуждены за правонарушения, совершенные до 18 лет?

Разы

F6. Сколько всего времени до 18-летнего возраста вы провели в местах лишения свободы или исправительных интернатах?

Разы
Месяцы

(F7 - F14) После 18 лет:

Перед пунктом А: Вас арестовывали за (из F7 – F14)_____?

[Примечание: Если «Нет», код 00 для А. и переходите к следующему пункту]

А. Сколько раз всего?

В. Сколько раз за последние 6 месяцев?

А. Всего **В.** За 6 месяцев

F7. Хранение наркотиков?

-или оборудования для употребления наркотиков

F8. Продажу или производство наркотиков?

-включая сделки с наркотиками/распространение

F9. Грабеж?

-с применением силы или угрозы применения силы

F10. Другие корыстные/направленные против общественной безопасности преступления?

- магазинные кражи, хищения, мошенничество, продажа краденого, вандализм, поджоги

F11. Преступления с применением насилия?

-вооруженное нападение, домашнее насилие, изнасилование, убийство

F12. Хранение/продажа оружия, проституция,* азартные игры?

-*включая сутенерство, секс за плату, порнографию

F13. Вождение автомобиля в состоянии опьянения?

-алкогольного или наркотического

F14. Другие уголовные правонарушения?

-нарушение испытательного срока/условного освобождения, антиобщественное поведение, нарушение владений, нарушение подписки о невыезде, преступная халатность, оставление без средств, неоказание помощи и др.

F15. Как давно вас арестовывали в последний раз за какое-либо правонарушение?

[Код 00, если в течение последнего месяца (30 дней)]

Годы Месяцы

F16. Сколько раз вы были осуждены после 18-летнего возраста?

-напр., условно, штраф, лишение свободы

Разы

F17. Сколько всего времени вы провели в тюрьме после 18-летнего возраста?

Годы Месяцы

F18. Вас направили на лечение по решению правоохранительных органов?

-напр., по требованию судьи

1 – Да, 0 – Нет

В настоящее время применимы ли к вам следующие действия системы исполнения наказаний, включая:

1 – Да, 0 – Нет

F19. условное наказание?

F20. условное освобождение?

F21. ожидание суда или взыскания?

F22. ожидание вынесения приговора?

F23. программу принудительного лечения или замены уголовной ответственности другими видами воздействия?

F24. Другое?

-напр., выполнение предписаний суда, подписка о невыезде, домашний арест, электронный контроль, досудебный надзор.

F25. Насколько серьезными вам кажутся имеющиеся у вас проблемы с правосудием?

0 – совсем нет

1 – немного серьезными

2 – умеренно серьезными

3 – довольно серьезными

4 – крайне серьезными

(F26 - F30) В последние 6 месяцев:

Перед пунктом А: Вы совершали следующие действия (из F26 – F30) _____?

[Примечание: Если «Нет», код 000 для А. и переходите к следующему пункту]

А: Сколько дней за последние 6 месяцев?

В: Сколько, дней за последние 30 дней?

А. Последние 6 месяцев **В.** 30 дней

F26. Продавали или производили наркотики?

-имели дело с ними/распространяли ради денег, секса или другой выгоды

F27. Грабили кого-то?

F28. Воровали, продавали краденое, подделывали рецепты и чеки, разрушали собственность, устраивали поджоги?

F28с. ... магазинные кражи

F28d. ... кражи со взломом

F28е. ... кражи транспортных средств

F28f. ... подлог

F28g. ... мошенничество

F28h. ... вандализм

F28i. ... поджог

F28j. ... другие виды хищений/преступления против собственности

F29. Угрожали с применением силы или применяли силу в отношении кого-либо?

-с оружием или без, включая домашнее насилие, изнасилование, убийство

-исключая грабеж

F29с. ... угроза без физического насилия

F29d. ... нападение с применением оружия

F29е. ... нападение без применения оружия

F29f. ... сексуальное насилие

F29g. ... убийство

F29h. ... другое

F30. Совершали вы еще какие-либо противоправные действия?

-незаконное ношение оружием, проституция, сутенерство, запрещенные азартные игры и др.

[Исключите личное потребление наркотиков/хранения для себя, вождение в состоянии опьянения]

F30c. ... ношение оружия без разрешения

F30d. ... проституция/сутенерство

F30e. ... запрещенные азартные игры

F31. За последние 30 дней в течение скольких дней вы совершали какие-либо из вышеуказанных действий?

F32. Сколько всего дней вы водили автомобиль, находясь под воздействием наркотиков и/или алкоголя?

A. Последние 6 месяцев **B.** 30 дней

G Семья/общество – Следующие вопросы касаются вашей семьи и общественных отношений.

G1. Имели ли вы за последний месяц романтические или сексуальные отношения с кем-либо?

1 – Да, 0 – Нет

[Примечание: Если «Нет», переходите к пунктам G3A-G9A.]

G2. Сколько у вас близких друзей?

-Исключите сексуальных партнеров, супругов и других взрослых членов семьи

1 – Да, 0 – Нет

[Примечание: Если «Нет» - код 00, переходите к пунктам G3C-G9C.]

Примечание: Для **G3 – G9:**

A. Относится к жене/мужу или сожителю

B. Относится ко всем другим взрослым членам семьи или родственникам

напр., родители, бабушки и дедушки, братья и сестры, взрослые дети, тети/дяди, двоюродные братья/сестры

C. Относится ко всем близким друзьям

В последние 30 дней вы:

(1 – Да, 0 – Нет) **A.** Партнер **B.** Взрослые родственники **C.** Близкие друзья

G3. проводили время/встречались с:

G4. общались по телефону, письменно, по электронной почте (другое) с:

-Если G3+G4 = 0, переходите к пункту G9

G5. говорили (A/B/C) о своих чувствах или проблемах с:

G6. имели проблемы в отношениях с:

G7. вступали в конфликт с:

G8. У кого-то из ваших A/B/C в настоящее время имеются проблемы с алкоголем или наркотиками?

-Включая только тех людей, с которыми вы проводили время или общались в последние 30 дней

G9. Если у вас возникают проблемы, вы можете рассчитывать на:

G10. У вас есть в настоящее время запретительное постановление на общение с кем-либо?

1 – Да, 0 – Нет

G11. За последние 30 дней приводило ли ваше общение с партнером, взрослыми родственниками или близкими друзьями к ссорам, дракам, бросанию предметов?

1 – Да, 0 – Нет

G12. Кроме вашего партнера, взрослых родственников и близких друзей, есть ли у вас другие люди, с которыми вы поддерживаете контакт и на помощь которых вы можете рассчитывать, если вам действительно понадобится помощь?

-напр., священник, врач, спонсор, консультант, адвокат

1 – Да, 0 – Нет

- G13. В последние 30 дней, насколько вы были удовлетворены вашими отношениями со взрослыми людьми?
-напр., число встреч, длительность и доверительность контактов, понимание и возможность помочь друг другу и т.п.
0 – совсем нет
1 – немного
2 – умеренно
3 – довольно сильно
4 – очень сильно
- G14. В последние 30 дней, насколько вас беспокоили и угнетали проблемы ваших отношений со взрослыми людьми?
0 – совсем нет
1 – немного
2 – умеренно
3 – довольно сильно
4 – очень сильно
- G15. Насколько важно для вас сейчас лечение (текущее или дополнительное) или консультирование по поводу проблем ваших отношений со взрослыми людьми?
0 – совсем не важно
1 – немного важно
2 – умеренно важно
3 – довольно важно
4 – крайне важно
- G16. Вам трудно говорить о своих чувствах и проблемах даже с близкими людьми?
1 – Да, 0 – Нет
- G17. Вы чувствуете скованность и нервозность в обществе других людей?
1 – Да, 0 – Нет
- G18. Вам важно поддерживать близкие отношения с кем-либо?
1 – Да, 0 – Нет
- (G19 – G22) В последние 30 дней:**
- G19. Вы посещали церковные службы или мероприятия, организованные вашей религиозной организацией?
-Исключите группы типа анонимных алкоголиков/взаимопомощи
1 – Да, 0 – Нет
- G20. Вы работали в качестве добровольца?
1 – Да, 0 – Нет
- G21. Вам часто бывает скучно и вы не знаете, как провести время?
1 – Да, 0 – Нет
- G22. Насколько вы удовлетворены тем, как вы проводили свободное время?
0 – совсем нет
1 – немного
2 – умеренно
3 – довольно сильно
4 – очень сильно
- Следующие вопросы касаются насилия и физических травм, которые вам пришлось пережить в течение жизни.**
- G23. Подвергались ли вы когда-либо насилию/жестокому обращению со стороны знакомого человека?
-Исключите сексуальное насилие, которое кодируется в G26
0 → G26
- G24. Сколько вам было лет, когда это произошло впервые?

- G25. Когда это произошло в последний раз?
 –Если в течение последних 30 дней, код 00 00
 Годы назад Месяцев назад
- G26. Подвергались ли вы когда-нибудь сексуальному насилию со стороны знакомого человека?
 0 → G29
- G27. Сколько вам было лет, когда это произошло впервые?
- G28. Когда это произошло в последний раз?
 –Если в течение последних 30 дней, код 00 00
 Годы назад Месяцы назад
- G29. Вы когда-нибудь были жертвой жестокого нападения, например, с целью ограбления или насилия?
 –Исключите упомянутое выше сексуальное насилие и военные действия
 0 → G32
- G30. Сколько вам было лет, когда это произошло впервые?
- G31. Когда это произошло в последний раз?
 –Если в течение последних 30 дней, код 00 00
 Годы назад Месяцы назад
- G32. Вы когда-нибудь попадали в другую угрожающую жизни ситуацию?
 –напр., стихийное бедствие, серьезная катастрофа или пожар, военный конфликт
 –Исключите сексуальное насилие и жестокие преступления
 0 → G35
- G33. Сколько вам было лет, когда это произошло впервые?
- G34. Когда это произошло в последний раз?
 –Если в течение последних 30 дней, код 00 00
 Лет назад Месяцев назад
- G35. Вы когда-нибудь были свидетелем убийства, ограбления/насилия или нанесения тяжелой травмы?
 – Исключите упомянутые выше стихийные бедствия, катастрофы, серьезные несчастные случаи/пожары и военные конфликты
 0 → Примечание
- G36. Сколько вам было лет, когда это произошло впервые?
- G37. Когда это произошло в последний раз?
 –Если в течение последних 30 дней, код 00 00
 Годы назад Месяцы назад
- [Примечание:** Если в жизни респондент не подвергался насилию или физическим/душевному травмам (т.е., G23, G26, G32 и G35 все 0-Нет), то переходите к G40]
- G38. В последние 30 дней, насколько вы были обеспокоены и угнетены мыслями, чувствами и другими реакциями, связанными с этими событиями?
 –Включая ночные кошмары, неприятные воспоминания и т.п.
 0 – совсем нет
 1 – немного
 2 – умеренно
 3 – довольно сильно
 4 – очень сильно
- G39. Насколько важно для вас сейчас лечение (текущее или дополнительное) или консультирование по поводу мыслей, чувств и других реакций, связанных с этими событиями?
 0 – совсем не важно
 1 – немного важно
 2 – умеренно важно
 3 – довольно важно
 4 – крайне важно

Следующие вопросы касаются ваших родных детей и других детей, живущих с вами.

G40. Скольким детям вы являетесь биологическими отцом/матерью, сколько у вас усыновленных детей?

00 → G45

G41. Возраст проживающих с вами детей, начиная с самого старшего

1-й ребенок	6-й ребенок
2-й ребенок	7-й ребенок
3-й ребенок	8-й ребенок
4-й ребенок	9-й ребенок
5-й ребенок	10-й ребенок

[Примечание: Если все дети старше 18 лет, переходите к G45]

G42. Заведено ли дело об опеке в отношении матери, отца или других родственников?

1 – Да, 0 – Нет

G43. Сколько ваших детей сейчас по суду передаются на воспитание другим лицам?

–Включая судебное решение о передаче на воспитание родственникам

Дети

G44. В последние 30 дней сколько ваших детей (моложе 18 лет) жили с вами хотя бы некоторое время?

Дети

G45. В последние 30 дней, другие дети (внуки, племянники и др.) моложе 18 лет проживали с вами хотя бы некоторое время?

–С учетом детей, остающихся регулярно на ночь или на продолжительное время

1 – Да, 0 – Нет

[Примечание: Если $G44 + G45 = 0$, т.е., таких детей в последние 30 дней не было, перейти к G51]

G46. У скольких детей (живущих с вами) имеются серьезные проблемы со здоровьем, поведением или учебной, которые требуют квалифицированной помощи, лечения или ухода?

Дети

G47. В данный момент, в какой степени необходима дополнительная помощь, чтобы решать проблемы с детьми?

0 – совсем нет

1 – немного

2 – умеренно

3 – довольно сильно

4 – очень сильно

G48. В последние 30 дней, насколько вас беспокоили и угнетали проблемы, связанные с вашими детьми (моложе 18 лет), которые проживают с вами хотя бы иногда?

0 – совсем нет

1 – немного

2 – умеренно

3 – довольно сильно

4 – очень сильно

G49. Насколько важно для вас сейчас консультирование (напр., курсы для родителей), помогающее в решении проблем, связанных с вашими детьми (моложе 18 лет), которые проживают с вами?

–текущее или дополнительное консультирование

0 – совсем не важно

1 – немного важно

2 – умеренно важно

3 – довольно важно

4 – крайне важно

G50. На данный момент, вам нужна дополнительная помощь в воспитании детей, чтобы проходить лечение, работать, учиться или искать работу?

1 – Да, 0 – Нет

G51. Вас когда-нибудь проверяла или контролировала служба защиты детей?
 1 – Да, 0 – Нет
 0 → Психическое здоровье

G52. Служба защиты детей когда-нибудь забирала их у вас из дома?
 1 – Да, 0 – Нет

G53. Вас лишали когда-нибудь родительских прав?
 –Вы навсегда лишались родительских прав по решению суда
 1 – Да, 0 – Нет

G54. В настоящее время заведено дело об опеке над вашими детьми или вы находитесь под контролем службы защиты детей?
 1 – Да, 0 – Нет

Н Психическое здоровье – Следующие вопросы касаются лечения и возможного обследования по поводу эмоциональных и психических проблем.

H1. Сколько раз в жизни вас госпитализировали по поводу эмоциональных и психических расстройств?
 –напр., в больницу или санаторий
 Разы

H2. Вам когда-нибудь назначали препараты для лечения эмоциональных или психических расстройств?
 1 – Да, 0 – Нет
 0 → H4

H3. Сколько дней вы принимали препараты для лечения эмоциональных или психических расстройств?
 А. В последние 6 месяцев В. 30 дней
 000 → H4

H4. Сколько раз вы приходили на амбулаторный прием по поводу эмоциональных и психических расстройств?
 –Включая обследование, даже если за ними не следовало дополнительное лечение
 –Включая посещения учреждений первичной медицинской помощи, семейного врача, а также проведение лекарственного мониторинга психических проблем.
 0 – Никогда
 1 – 1–5 раз
 2 – 6–25 раз
 3 – 26–50 раз
 4 – свыше 50 раз

H5. Сколько раз вы приходили на амбулаторный прием?
 А. В последние 6 месяцев В. 30 дней
 000 → Примечание

[Примечание: Если H1, H2, H4 все = 0–Нет, то есть психологической помощи не оказывалось, то перейти к H7]

H6. Сколько лет вам было, когда вы прошли первое обследование и лечение по поводу эмоциональных или психических расстройств?
 Возраст

H7. Вы сейчас получаете пенсию (пособие) по инвалидности в связи с психическим заболеванием?
 1 – Да, 0 – Нет

Следующие вопросы касаются различных вариантов проявлений ваших чувств или действий. В некоторых пунктах задается вопрос об определенных чувствах и действиях в течение жизни, другие касаются только последних 30 дней.

Коды для А/В: 0 – Нет
 1 – Да

2 – Да, но только в состоянии опьянения или абстиненции.

[Примечание: Если респондент подтверждает наличие признака/симптома, т.е., отвечает «Да», спросите: «Проявлялись ли эти симптомы/признаки, ТОЛЬКО когда он/она находились в состоянии опьянения или абстиненции?» и кодируйте соответствующей цифрой 1 или 2.]

(Н8 – Н17): А. В течение жизни

В. В течение последних 30 дней

С. Сколько дней назад вы в последний раз (из Н8 – Н17) _____?

Вам когда-нибудь приходилось:

А. В. С.

В жизни 30 дней Дни назад

Н8. испытывать трудности с засыпанием, ночным сном или ранним просыпанием?

Н9. ощущать депрессию или упадок сил большую часть дня (почти каждый день хотя бы 2 недели подряд)?

-для последних 30 дней отмечайте любые дни

Н10. ощущать беспокойство, нервозность или тревогу большую часть дня (почти каждый день хотя бы 2 недели подряд)?

-для последних 30 дней отмечайте любые дни

Н11. иметь галлюцинации?

-слышали или видели то, что другие люди не видят и не слышат

0 → Н12 0 → Н12

Н12. испытывать такие трудности с концентрацией внимания/мыслей, восприятием или запоминанием, которые вызывали проблемы?

0 → Н13

Н13. (начиная с 18 лет) испытывать трудности с контролем вашего темперамента, желания ударить кого-то или причинить вред?

0 → Н14 0 → Н14

Н14. (начиная с 18 лет) швырять, бить вещи, бросать вещи в кого-то, использовать оружие против кого-то?

0 → Н15 0 → Н15

Н15. серьезно задумываться о самоубийстве?

0 → Н16 0 → Н16

Н16. пытаться покончить с собой?

0 → Н17 0 → Н17

Н17. испытывать другие эмоциональные и психологические проблемы помимо указанных выше?

-напр., проблемы, связанные с приемом пищи, мании и др.

Уточните: _____

[Примечание: Если все Н9 – Н17 = 0-Нет, т.е. психиатрических симптомов и проблем в последние 30 дней не было, переходите к Н21.]

(Н18 – Н20) В последние 30 дней:

-Исключая Н8 (проблемы со сном) для Н18 – Н21

Н18. Сколько дней вы испытывали подобные эмоциональные и психологические проблемы?

Дни

Н19. Сколько дней вы не могли вести нормальную повседневную жизнь из-за эмоциональных и психологических проблем?

Дни

Н20. Насколько вы были обеспокоены и угнетены этими эмоциональными/психологическими проблемами?

- 0 – совсем нет
- 1 – немного
- 2 – умеренно
- 3 – довольно сильно
- 4 – очень сильно

Н21. Насколько важно для вас сейчас лечение (текущее или дополнительное) психологических нарушений?

- 0 – совсем не важно
- 1 – немного важно
- 2 – умеренно важно
- 3 – довольно важно
- 4 – крайне важно

A15. Время окончания опроса:

Общая оценка интервьюером достоверности данных

Вы должны обратить внимание на то, действительно ли респондент может и хочет понять вопросы и дать осмысленный, точный и честный ответ. В целом, предоставленная респондентом информация:

1 – недостоверная; 2 – достаточно достоверная; 3 – достоверная

Недостоверная: на многие пункты ответы представляются крайне неточными, в ответах отказано, ответы противоречат друг другу или лишены смысла.

Достаточно достоверная: много явных неточностей, отказов и/или несоответствий, но в целом ответы представляются достаточно корректными, за исключением 1–2 проблемных областей.

Достоверная: есть некоторые неточности (мало), отказы и/или несоответствия, но в целом, как представляется, ответы достаточно правильно отражают ситуацию респондента.

Приложение 2. Перечень алкогольных напитков и наркотиков²⁸

Алкоголь – пиво, вино, слабоалкогольные напитки, крепленый ликер и др.

Каннабис – марихуана, гашиш и др.

Транквилизаторы и снотворные – бензодиазепины, барбитураты и т.д. [выделение отдельной категории для *бензодиазепинов* (транквилизаторы) подходит для тех стран, где преобладает их использование]

Кокаин – чистый кокаин и т. д. (выделение отдельной категории для «*крэк*» *кокаина* подходит для тех стран, где преобладает его использование)

Психостимуляторы амфетаминового ряда – амфетамин, метамфетамин, другие психостимуляторы амфетаминового ряда и т.д. [выделение отдельной категории для *МДМА* («*экстази*») подходит для тех стран, где преобладает использование этого психостимулятора амфетаминового ряда]

Галлюциногены – ЛСД, фенциклидин (кетамин), псилоцибин, грибы и т.д.

Героин

Метадон

Бупренорфин

Другие опиаты/препараты опиоидного ряда – морфин, опиум, кодеин, препараты из маковой соломки местного производства и др.

Летучие соединения – клей, бутан, окись азота («веселящий газ»), амилнитрат, растворители, бензин, разбавители для красок и др.

Другие вещества – стероиды, неизвестные и т. д

²⁸ Существует множество местных особенностей использования наркотиков всех типов, а также их местных/разговорных обозначений (слэнг). Необходимо установить основные виды местных наркотиков, их названия и т.д., для того чтобы составить список, отражающий местный контекст.

Некоторые наркотики используются также для лечения проблем, связанных с их употреблением (чаще всего метадон, бупренорфин и транквилизаторы, но и другие опиоды и неопиодные препараты); там, где они в основном используются для этой цели, их нужно рассматривать отдельно.

Прописанные наркотики (такие, как метадон) необходимо понятно обозначить (например, «*Метадон, который вам выдаст (продаст) врач, - это часть вашего лечения*»).

Некоторые наркотики употребляются в сочетании с другими. Эти сочетания (например, героин вместе с кокаином) также необходимо включить в список.

Приложение 3. Перечень симптомов психических расстройств по МКБ-10: блок синдромов потребления психоактивных веществ²⁹

Следующие вопросы касаются симптомов, связанных с употреблением вами героина или других опиоидов, по поводу чего вы сейчас проходите лечение. Вопросы относятся к периоду времени, непосредственно предшествовавшему началу вашей текущей терапии.

[В следующих пунктах замените, где подходит, слово «вещество» на название употребляемого вами опиоида.]

1.	Испытывали ли вы сильную тягу или непреодолимое влечение к употреблению <i>вещества</i> ?	Да	Нет
2.	Вам было трудно (или невозможно) контролировать употребление <i>вещества</i> ?	Да	Нет
3.	Возникали ли у вас симптомы отмены после того, как вы некоторое время обходились без приема <i>вещества</i> ?	Да	Нет
4.	Приходилось ли вам употреблять вещество для облегчения или снятия симптомов отмены?	Да	Нет
5.	Замечали ли вы, что вам требуется более высокая доза вещества для достижения того же физического и психического эффекта («привыкание»)?	Да	Нет
6.	Не появлялось ли у вас по прошествии времени стремление разнообразить характер употребления <i>вещества</i> ?	Да	Нет
7.	Отказывались ли вы постепенно от других удовольствий и интересов, предпочитая прием <i>вещества</i> ?	Да	Нет
8.	Ощущали ли вы, что употребление вещества наносит вам психический и физический вред?	Да	Нет
9.	Вы продолжали употреблять вещество, несмотря на очевидные вредные последствия?	Да	Нет

10. Как давно Вы испытываете такого рода проблемы, связанные с употреблением наркотика?

а. годы

б. месяцы

Наличие 3 или более симптомов из 1, 2, 3, 5, 7 и 9 указывает на зависимость.

11.	а. Укажите, имеется ли синдром опиоидной зависимости (F11.2)	Да	Нет
б. Если «Да», укажите конкретный опиоид: _____			

²⁹ Источник: WHO, 2004 (134)

Приложение 4. Признаки и симптомы, указывающие на возможную зависимость или ее осложнения³⁰

- Общие признаки:
 - Запах алкоголя изо рта
 - Запах марихуаны от одежды
 - Запах табака или дыма изо рта или от одежды
 - Недостаточность питания
 - Неопрятность
- Поведение:
 - Поведение, свидетельствующее об опьянении
 - Невнятная речь
 - Нетвердая походка
 - Почесывание
- Кожа:
 - Признаки физической травмы
 - Синяки
 - Порезы
 - Царапины
 - Ожоги
 - Следы от уколов иглы
 - Абсцессы
 - Флегмона
 - Желтуха
 - Покраснение ладоней
 - Выпадение волос
 - Потливость
 - Сыпь
 - Отек кистей
- Голова, глаза, уши, нос, горло
 - Раздражение или инъекция конъюнктивы
 - Воспаление слизистой носа
 - Перфорированная носовая перегородка
 - Бледная носовая перегородка
 - Болезненность придаточных пазух
 - Заболевания десен, гингивит
 - Изъязвления десен
 - Ринит
 - Синусит
 - Бледность слизистых
 - Ожоги в ротовой полости

³⁰ **Источник:** Адаптировано из Center for Substance Abuse Treatment

- Желудочно-кишечный тракт
Гепатомегалия
Болезненность печени
Положительная проба на скрытую кровь в кале
- Иммунная система
Увеличение лимфоузлов
- Сердечно-сосудистая система
Повышение артериального давления
Тахикардия
Нарушения ритма сердца
Шумы в сердце, щелчки
Отеки
- Органы дыхания
Свистящее дыхание, хрипы
Кашель
Угнетенное дыхание
- Женская репродуктивная/эндокринная система
Болезненность органов малого таза
Вагинальные выделения
- Мужская репродуктивная/эндокринная система
Атрофия яичек
Выделения из полового члена
Гинекомастия
- Неврологические признаки
Нарушение чувствительности
Нарушение памяти
Нарушение двигательных функций
Офтальмоплегия
Миопатия
Нейропатия
Тремор
Когнитивный дефицит
Тремор
Расширение или сужение зрачков

Приложение 5. Опросник по оценке риска инфицирования вирусами, передающимися с кровью³¹

Введение

- Пожалуйста, тщательно изучите следующие вопросы и ответьте на каждый из них максимально точно и правдиво. Все вопросы относятся к вашему поведению в последний МЕСЯЦ /4 недели (т.е., месяц до начала текущей терапии).
- Пожалуйста, помните, что правильным будет только правдивый и точный ответ.
- Помните, что предоставленная вами информация останется полностью конфиденциальной.

Часть 1. ИНЪЕКЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Отметьте ваши ответы на каждый из следующих вопросов, обведя вариант, который вы считаете самым подходящим.

1.1 Сколько раз за последний месяц вы брали в руки использованные другими шприцы/иглы (напр., чтобы выбросить или сломать иглу), когда у вас на руках и пальцах были порезы, ранки или язвочки?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.2 Сколько раз за последний месяц вы обсасывали или слизывали остатки наркотика с ложки или другой емкости для смешивания, которыми уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.3 Сколько раз за последний месяц вы облизывали или обсасывали фильтр, которым уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.4 Сколько раз за последний месяц вы облизывали или обсасывали шприц, которым уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.5 Сколько раз за последний месяц вы вводили наркотик, отфильтрованный через фильтр, которым уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.6a Сколько раз за последний месяц вы вводили наркотик, приготовленный в ложке или другой емкости для смешивания которыми уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.7)

1.6b. В указанных случаях, как часто вы мыли ложку или емкость для смешивания перед их использованием?

Ни разу Редко Иногда Часто Всегда

³¹ Источник: Fry C. et al., 1998 (136)

1.7 Сколько раз за последний месяц вы вводили наркотик, приготовленный на воде, которой уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.8 Сколько раз за последний месяц вы вводили себе наркотик, контактировавший с иглой или шприцем, которыми уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.9a Сколько раз за последний месяц вы вводили себе наркотик, приготовленный вами сразу после того, как вы «помогали» другому человеку сделать инъекцию (напр., делали инъекцию, держали руку, делали что-то с использованными шприцами и иглами, дотрагивались до места инъекции, чтобы нащупать вену, вытирали кровь или останавливали кровотечение)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.10a)

1.9б В указанных случаях, как часто вы мыли руки перед приготовлением своей дозы?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

1.10a Сколько раз за последний месяц вы вводили себе наркотик, приготовленный другим человеком, который уже сделал себе инъекцию или помогал сделать инъекцию другому?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.11a)

1.10б В указанных случаях, как часто человек, готовивший дозу, мыл руки перед ее приготовлением?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

1.11a Сколько раз за последний месяц вам вводил наркотик другой человек, который уже сделал себе инъекцию или помогал вводить наркотик другому?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.12a)

1.11б. В указанных случаях, как часто этот человек мыл руки перед введением вам наркотика?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

1.12a Сколько раз за последний месяц вы вводили себе наркотик шприцем или иглой, до которых дотрагивался другой человек, сделавшего себе инъекцию?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.13a)

1.12б В указанных случаях, как часто этот человек мыл руки перед тем, как взять иглу или шприц, которые вы потом использовали?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

1.13a Сколько раз за последний месяц вы вводили наркотик шприцем или иглой другого человека?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.14)

1.136 В указанных случаях, как часто вы промывали шприц и иглу сильным раствором дезинфицирующего средства и водой перед использованием (т.е. применяли метод «2г2г2»: 2 раза водой, 2 раза дезраствором, повторно 2 раза водой)?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

1.14 Сколько раз за последний месяц вы вводили наркотик шприцем/иглой после другого человека, который ввел себе часть содержимого?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.15a Сколько раз за последний месяц вы дотрагивались до своего места инъекции (напр., чтобы нащупать вену, вытереть кровь, остановить кровотечение) сразу после того, как помогли другому человеку сделать инъекцию (напр., делали инъекцию, держали руку, брали использованные шприцы и иглы, дотрагивались до места инъекции, чтобы нащупать вену, вытереть кровь, остановить кровотечение)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.16a)

1.15b В указанных случаях, как часто вы мыли руки перед тем, как дотронуться до вашего места инъекции?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

1.16a Сколько раз за последний месяц другой человек дотрагивался до вашего места инъекции (например, чтобы нащупать вену, вытереть кровь, остановить кровотечение)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к вопросу 1.17)

1.16b В указанных случаях, как часто этот человек мыл руки перед тем, как дотронуться до вашего места инъекции?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

1.17 Сколько раз за последний месяц вы вытирали место инъекции предметом (напр., тампоном, тканью, носовым платком, полотенцем и т.д.), которым уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.18 Сколько раз за последний месяц вы использовали жгут (напр., медицинский жгут, ремень, веревку, галстук, шнур и т.п.), которым уже пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.19 Сколько раз за последний месяц вы случайно укололись иглой, которой пользовался другой человек?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

1.20a Сколько раз за последний месяц вы повторно использовали иглу/шприц, извлеченные из общего контейнера для отходов/ острых предметов?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

↓

(Переходите к ЧАСТИ 2)

1.206 В указанных случаях, как часто вы промывали шприц и иглу сильным раствором дезинфицирующего средства перед повторным использованием?

Никогда Редко Иногда Часто Всегда

ЧАСТЬ 2. СЕКСУАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Отметьте ваши ответы на каждый из следующих вопросов, обведя вариант, который вы считаете самым подходящим. Пожалуйста, имейте в виду, что «последний месяц» означает месяц перед началом текущей терапии.

2.1 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный вагинальный половой контакт с другим человеком (т.е., проникновение полового члена во влагалище)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

2.2 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный вагинальный половой контакт с другим человеком (т.е., проникновение полового члена во влагалище) во время менструации?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

2.3 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный вагинальный половой контакт с другим человеком (т.е., проникновение полового члена во влагалище) без применения увлажняющих средств (лубрикантов)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

2.4 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный анальный половой контакт с другим человеком (т.е., проникновение полового члена в задний проход)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

2.5 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный оральный половой контакт с другим человеком (т.е., контакт губ и языка с влагалищем, половым членом и/или задним проходом)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

2.6 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный мануальный половой контакт с другим человеком (т.е., контакт пальцев и рук с влагалищем, половым членом и/или задним проходом) во время менструации?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

2.7 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный мануальный половой контакт с другим человеком (т.е., контакт пальцев и рук с влагалищем, половым членом и/или задним проходом) после инъекции наркотика?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

2.8 Сколько раз за последний месяц у вас был незащищенный мануальный половой контакт с другим человеком (т.е., контакт пальцев и рук с влагалищем, половым членом и/или задним проходом) без применения увлажняющих средств (лубрикантов)?

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

ЧАСТЬ 3. ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ПРИ ДРУГИХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ

Отметьте ваши ответы на каждый из следующих вопросов, обведя вариант, который вы считаете самым подходящим. Пожалуйста, имейте в виду, что «последний месяц» означает месяц перед началом текущей терапии.

3.1 *Сколько раз за последний месяц вы контактировали с кровью другого человека (напр., в драке, при ранении, членовредительстве, случайно, в боевых видах спорта, на работе, выдавливая прыщи, при носовом кровотечении и т.п.)?*

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

3.2 *Сколько раз за последний месяц вам делал татуировку человек, не имеющий соответствующей квалификации?*

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

3.3 *Сколько раз за последний месяц вам делал пирсинг (напр., ушей или других частей тела) человек, не имеющий соответствующей квалификации?*

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

3.4 *Сколько раз за последний месяц вы пользовались чужими лезвиями (напр., одноразовыми лезвиями, лезвиями для безопасной бритвы)?*

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

3.5 *Сколько раз за последний месяц вы пользовались чужой зубной щеткой?*

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

3.6 *Сколько раз за последний месяц вы пользовались чужими предметами личной гигиены (напр., маникюрным набором, маникюрными ножницами и щипцами, пинцетом, расческой, щеткой)?*

Ни разу 1 раз 2 раза 3-5 раз 6-10 раз Больше 10 раз

Пожалуйста, проверьте, на все ли вопросы вы ответили правильно.

Библиография

1. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Antiretroviral therapy and injecting drug users*. Geneva, WHO, 2005 (Evidence for Action Policy Brief, WHO/HIV/2005.01).
2. Aceijas C et al. Antiretroviral treatment for injecting drug users in developing and transitional countries one year before the end of the “Treating 3 million by 2005. Making it happen. The WHO strategy” (3 by 5). *Addiction*, 2006 in press.
3. *Breaking down barriers: lessons on providing HIV treatment to IDUs*. New York, International Harm Reduction Development Program (IHRD), Open Society Institute, 2004.
4. *Comprehensive care and treatment of HIV-positive injecting drug users*. Geneva, WHO, in press (Evidence for Action Technical Paper).
5. Kohli R et al. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:864–872.
6. Celentano DD et al. Time to initiating highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. *AIDS*, 2001, 15:1707–1715.
7. Van Asten LC et al. Limited effect of highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users on the population level. *European Journal of Public Health*, 2003, 13:347–349.
8. Wood E et al. Extending access to HIV antiretroviral therapy to marginalised populations in the developed world. *AIDS*, 2003, 17:2419–2427.
9. Wood E et al. Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users. *Canadian Medical Association Journal*, 2003, 169(7):656–661.
10. Wood E et al. Rates of antiretroviral resistance among HIV-infected patients with and without a history of injection drug use. *AIDS*, 2005, 19:1189–1195.
11. Clarke S et al. Directly observed antiretroviral therapy for injection users with HIV infection. *AIDS Reader*, 2003, 12(7):312–316.
12. Mesquita F. Brazil: Giving IDUs access to HAART as a response to the HIV/AIDS epidemic. In: *Breaking Down Barriers. Lessons on Providing HIV treatment to IDUs*. New York, International Harm Reduction Development (IHRD), Open Society Institute, 2004.
13. Sambamoorthi U et al. Drug abuse, methadone treatment and health services use among injection drug users with AIDS. *Drug and Alcohol Dependence*, 2000, 60:77–89.
14. WHO. *WHO expert committee on drug dependence*. Geneva, WHO, 1974 (WHO Technical Report Series No. 551).
15. WHO. *Global health-sector strategy for HIV/AIDS*. Geneva, WHO, 2003 (http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/GHSS_E.pdf, accessed 10 July 2006).
16. *Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users*. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action Technical Paper; http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/effectivenesssterileneedle.pdf, accessed 17 April 2006).
17. *Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia*. Dublin, Government of Ireland, 2004 (http://www.eu2004.ie/templates/meeting.asp?sNavlocator=5,13&list_id=25, accessed 13 July 2006).
18. *Effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users*. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action Technical Paper; http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/evidenceforactionreprint2004.pdf, accessed 17 April 2006).
19. *Effectiveness of drug dependence treatment in preventing HIV among injecting drug users*. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action Technical Paper; <http://www.who.int/hiv/pub/idu/en/drugdependencefinaldraft.pdf>, accessed 17 April 2006).
20. WHO, UNODC, UNAIDS. *Provision of sterile injecting equipment to reduce HIV transmission*. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.03; <http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/provisionofsterileen.pdf>, accessed 17 April 2006).
21. WHO, UNODC, UNAIDS. *Reduction of HIV transmission through drug-dependence treatment*. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.04; <http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/drugdependencetreatmenten.pdf>, accessed 17 April 2006).

22. WHO, UNODC, UNAIDS. *Reduction of HIV transmission in prisons*. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.05; <http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/transmissionprisonen.pdf>, accessed 17 April 2006).
23. WHO, UNODC, UNAIDS. *Reduction of HIV transmission through outreach*. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.02; <http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/throughoutreachen.pdf>, accessed 17 April 2006).
24. Aceijas C et al. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS*, 2004, 18:2295–2303.
25. *Report of the global HIV/AIDS epidemic*. Geneva, UNAIDS, 2002.
26. Joint UNAIDS statement on HIV prevention and care strategies for drug users. Geneva, UNAIDS, 2005 (http://www.data.unaids.org/UNA-docs/CCO_IDUPolicy_en.pdf, accessed 17 April 2006).
27. Rhodes T et al. HIV infection associated with drug injecting in the newly independent states, eastern Europe: the social and economic context of epidemics. *Addiction*, 1999, 94:1323–1336.
28. Rhodes T, Simic M. Transition and risk environment. *BMJ*, 2005, 331:220–223.
29. Donoghoe MC. Injecting drug use, harm reduction and HIV/AIDS. In Matic S, Lazarus JV, Donoghoe MC, eds. *HIV/AIDS in Europe: moving from death sentence to chronic disease management*, Copenhagen, World Health Organization, 2006.
30. Kelly JA, Amirkhanian YA. The newest epidemic: a review of HIV/AIDS in central and eastern Europe. *International Journal of STD & AIDS*, 2003, 14:361–371.
31. De la Fuente L et al. Lessons from the history of the HIV/AIDS epidemic among Spanish drug injectors. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37 Suppl. 5:S410–S415.
32. Grassly NC et al. Modelling emerging HIV epidemics: the role of injecting drug use and sexual transmission in the Russian Federation, China and India. *International Journal of Drug Policy*, 2003, 14:25–43.
33. Shakarishvili A et al. Sex work, drug use, HIV infection, and spread of sexually transmitted infections in Moscow, Russian Federation. *The Lancet*, 2005, 366:57–60.
34. Donoghoe MC, Lazarus JV, Matic S. HIV/AIDS in the transitional countries of eastern Europe and central Asia. *Clinical Medicine*, 2005, 5 (5):487–490.
35. WHO, UNODC, UNAIDS. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention (*position paper*). Geneva, WHO, 2004 (<http://whqlibdoc.who.int/un-aids/2004/9241591153.pdf>, accessed 17 April 2006).
36. Rimland D et al. Prospective study of etiologic agent of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS*, 2002, 16:85–95.
37. Regier D et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association*, 1990, 264(19):2511–2518.
38. Bouhnik AD et al. Non-adherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 31(Suppl. 3):S149–153.
39. Bouhnik AD et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, 2005, 10(1):53–61.
40. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Annual report 2004: the state of the drugs problem in the European Union and Norway*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2004.
41. EMCDDA. *Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union*, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2000 (Insights No. 3).
42. Auriacombe M et al. French field experience with buprenorphine. *Journal of Addiction*, 2004, 13(Suppl. 1):S17–S28.
43. Inungu J, Beach EM, Skeel R. Challenges facing health professionals caring for HIV-infected drug users. *AIDS Patient Care and STDs*, 2003, 17(7):333–343.
44. Des Jarlais DC, Semaan S. Interventions to reduce the sexual risk behaviour of injecting drug users. *International Journal of Drug Policy*, 2005, 16(Suppl.):S58–S66.
45. Farrell M et al. Effectiveness of drug dependence treatment in HIV prevention. *International Journal of Drug Policy*, 2005, 16(Suppl.):S67–S75.
46. Wodak A, Cooney A. Effectiveness of sterile needle and syringe programmes. *International Journal of Drug Policy* 2005, 16(Suppl.):S31–S44.
47. Ball JC, Ross A. *The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programmes, services and outcome*. New York, Springer Verlag, 1991.

48. Lucas GM et al. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a non-randomized comparative study. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(Suppl. 5):S409–S413.
49. Mattick RP et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *The Cochrane Library*, 2002, 4.
50. Moscatello G, Campello P, Benetucci JA. Blood borne and sexually transmitted infections in drug users in a hospital in Buenos Aires, Argentina. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37 (Suppl. 5): S343–S347.
51. Oppenheimer E. *Physician's basic training manual of ARV treatment for patients attending methadone clinics who are HIV+*. Geneva, WHO, не опубликовано (2004).
52. Farrell M et al. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ*, 1994, 309:997–1001.
53. Mattick R, Hall W. Are detoxification programmes effective? *The Lancet*, 1996, 347:97–100.
54. Ward J, Mattick R, Hall W. *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies*. Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1998.
55. Kerr T et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antiviral Therapy*, 2004, 16(4):407–414.
56. Lines R et al. *Prison needle exchange: a review of international evidence and experience*. Montreal, Canadian HIV//AIDS Legal Network, 2004.
57. Stoever H, Hennebel LC, Casselman J. *Substitution treatment in European prisons: a study of policies and practices of substitution in prisons in 18 European countries*. London, Cranstoun Drug Services Publishing, 2004.
58. Palepu A et al. Factors associated with the response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients with and without a history of injection drug use. *AIDS*, 2001, 15:423–424.
59. *HIV in prisons: a reader with particular relevance to the newly independent states*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2001.
60. Status paper on prisons, drugs and harm reduction. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005.
61. Yun L et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(4):432–438.
62. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychiatric Reports*, 1962, 10:799–812 (<http://www.priory.com/psych/bprs.htm>, accessed on 17 April 2006).
63. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 1979, 134:382–389.
64. Rehm J et al. Feasibility, safety and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *The Lancet*, 2001, 358:1417–1420.
65. Celentano DD et al. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*, 1998, 280:544–546.
66. Johnson RE et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343:1290–1297.
67. Proposal for the inclusion of methadone in the World Health Organization model list of essential medicines. Geneva, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004.
68. Carrieri MP et al. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 72:13–21.
69. Proposal for the inclusion of buprenorphine in the World Health Organization model list of essential medicines. Geneva, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004.
70. Jenkinson RA et al. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction*, 2005, 100:197–205.
71. O'Connor J et al. Buprenorphine abuse among opiate addicts. *British Journal of Addiction*, 1988, 83:1085–1087.
72. Gerra G et al. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2000, 18(2):185–191.
73. Baker A et al. Brief cognitive behavioural interventions for regular amphetamine users: a step in the right direction. *Addiction*, 2005, 100(3):367–378.
74. Higgins ST et al. Contingent reinforcement increases cocaine abstinence during outpatient treatment and 1 year of follow-up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2000, 68(1):64–72.

75. Rawson RA et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioural approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction*, 2006, 101(2):267–274.
76. Rawson RA et al. A multi-site comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*, 2004, 99(6):708–717.
77. Blanken P et al. Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomised controlled trials. *Addiction*, 2005, 100:89–95.
78. Shearer J et al. Substitution therapy for amphetamine users. *Drug and Alcohol Review*, 2002, 21:179–185.
79. Kampman KM et al. Effectiveness of propranolol for cocaine dependence may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug and Alcohol Dependence*, 2001, 63(1):69–78.
80. Ghodse H. *Drugs and Addictive Behaviour*, Third Edition. Oxford, Blackwell Science, 2002.
81. Gawin FH. Chronic neuropharmacology of cocaine: progress in pharmacotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 49(Suppl.):11–16.
82. Kampman KM et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 2004, 75(3):233–240.
83. McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P. Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug and Alcohol Dependence*, 1998, 52(1):27–39.
84. Bialer M et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clinical Pharmacokinetics*, 2004, 43(12):763–780.
85. Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Safety*, 1999, 20(5):427–435.
86. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 2003, 63(8):769–802.
87. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with the human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283(1):74–80.
88. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:438–450.
89. Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs. standard interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292:2839–2848.
90. Chung R et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:451–459.
91. Renault PF et al. Psychiatric complications of long-term interferon-alpha therapy. *Archives of Internal Medicine*, 1987, 147:1577–1580.
92. Hung CC et al. Improved outcome of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17:2615–2622.
93. Narita M et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:779–783.
94. Wood E et al. Adherence to antiretroviral therapy and CD4 T-cell count responses among HIV-infected injection drug users. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(2):229–235.
95. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(Suppl. 2):S177–S184.
96. Palepu A et al. Impaired virologic response to highly active antiretroviral therapy associated with ongoing injection drug use. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32(5):522–526.
97. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29:S2–S10.
98. Bangsberg DR et al. High levels of adherence do not prevent the development of HIV antiretroviral drug resistance. *AIDS*, 2003, 17(13):1925–1932.
99. Bangsberg DR et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*, 2000, 14(4):357–366.
100. Singh N et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29:824–830.
101. Moatti JP et al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 14:151–155.

102. Nemes, MIB. *Aderencia ao tratamento por anti-retrovirais em servicos publicos no estado de Sao Paulo* [Adherence to antiretroviral treatment in the public services of the state of San Paulo]. Brasilia, Brazil Ministry of Health, 2000.
103. Clarke S et al. Assessing limiting factors to the acceptance of antiretroviral therapy in a large cohort of injecting drug users. *HIV Medicine*, 2003, 4:33–37.
104. Leavitt SB et al. Methadone–drug interactions: 3rd edition. *Addiction Treatment Forum*, November 2005.
105. Ickovics JR et al. Mortality, CD4 cell count decline and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA*, 2001, 285(11):1466–1474.
106. Cruess DG et al. Association of depression, CD8+ T lymphocytes and natural killer cell activity: implications for morbidity and mortality in human immunodeficiency virus disease. *Current Psychiatry Reports*, 2003, 5(6):445–450.
107. Cruess DG et al. Depression and HIV infection: impact on immune function and disease progression. *CNS Spectrums*, 2003, 8(1):52–58.
108. Ammassari A et al. Self-reported symptoms and side-effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28:445–449.
109. Spire B et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV–infected patients: from a predictive to a dynamic approach *Social Science and Medicine*, 1992, 54(10):1481–1496.
110. Ware NC, Wyatt MA, Tugenberg T. Adherence, stereotyping and unequal HIV treatment for active users of illegal drugs. *Social Science and Medicine*, 2005, 61:565–576.
111. McCance-Katz E et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interaction between methadone, laam, and nelfinavir. *American Journal on Addictions*, 2004, 13:163–180.
112. Fellay J et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. *The Lancet*, 2001, 358:1322–1327.
113. Dielemann JP et al. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16:737–745.
114. Bartlett JG. *Pocket guide to adult HIV/AIDS treatment*. Baltimore, Johns Hopkins University AIDS Services, 2006.
115. McCance-Katz EF et al. Methadone effects on zidovudine (AZT) disposition (ACTG 262). *Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1998, 18:435–443.
116. Altice F, Friedland G, Cooney E. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV receiving methadone. *AIDS*, 1999, 13:957–962.
117. Clarke S, Mulcahy F. What’s new for injection drug users with HIV infection? *Sexually Transmitted Infections*, 2003, 79:80–83.
118. McCance-Katz EF et al. The protease inhibitor lopinavir/ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37:476–482.
119. McCance-Katz EF et al. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. *Program and abstracts, 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston, 22–25 February 2005 (Abstract 653).
120. McCance-Katz EF et al. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *American Journal of Addictions*, 2001, 10(4):296–307.
121. Antoniou T, Tseng L. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Annual of Pharmacotherapy*, 2002, 36:1598–1613.
122. Wynn GH et al. Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. *Psychosomatics*, 2005, 46(1):79–87.
123. Henry J, Hill I. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *The Lancet*, 1998, 352:1751–1752.
124. Kosel BW et al. The effects of cannabinoids on pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*, 2002, 16:534–550.
125. Harrington RD et al. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Archives of Internal Medicine*, 1999, 159:2221–2224.
126. Carrieri MP et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antiviral Therapy*, 2003(a), 8:585–594.
127. Safren SA et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life steps and medication monitoring. *Behaviour Research and Therapy*, 2001, 39(10):1481–1496.

128. Simoni JM et al. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies *Topics in HIV Medicine*, 2003, 11(6):185–198.
129. Golin CE et al. Adherence counselling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina. *Journal of General Internal Medicine*, 2004, 19(1):16–27.
130. Weber RL et al. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(1):85–95.
131. *Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction*. Rockville, MD, United States Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Substance Abuse Treatment, 2004.
132. *National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin dependence; national drug strategy*. Woden, ACT, Australia Department of Health and Ageing, 2001.
133. Alterman AI et al. *EuropASI6*. Philadelphia, University of Pennsylvania Treatment Research Institute.
134. *ICD-10 symptom checklist for mental disorders: psychoactive substance use syndromes module*. Geneva, WHO, 2004 (http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/english_icd10.pdf, accessed 11 July 2006).
135. Center for Substance Abuse Treatment, *Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction*. Rockville, MD, United States Department of Health and Human Services (DHHS) Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SMA), 2004 (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40, DHHS Publication No. (SMA) 04-3939)
136. Fry C, Rumbold G, Lintzeris N. *The Blood Borne Virus Transmission Risk Assessment Questionnaire (BBVTRAQ): administration and procedures manual*. Melbourne, Turning Point Alcohol and Drug Centre, 1998 (http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/bloodbornevirusriskassessment, accessed 14 September 2006).



ЕВРОПА

6 Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Эпидемиология и естественное течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных	255
1. Распространенность, факторы риска и пути передачи	255
1.1. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных	255
1.2. Основные пути передачи.....	257
1.3. Генотипы ВГС	257
2. Охват пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС лечением гепатита С.....	258
3. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГС-инфекции	258
3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГС-инфекции.....	258
3.2. Влияние ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции.....	259
II. Выявление ВГС и ВИЧ	260
1. Оценка риска инфицирования ВГС и диагностика гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов	260
1.1. Первичная лабораторная оценка ВГС-статуса	260
1.2. Оценка тяжести гепатита С.....	261
1.2.1. Клиническая картина поражения печени.....	261
1.2.2. Биохимические показатели	262
1.2.3. Шкала Чайлда–Пью.....	262
1.2.4. УЗИ	262
1.2.5. Гистологическое исследование	263
1.2.6. Неинвазивные методы выявления фиброза печени.....	264
1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени	264
1.3. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний	265
1.3.1. Психические расстройства	265
1.3.2. Злоупотребление алкоголем	265
1.3.3. Употребление наркотических веществ	265
1.3.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния.....	265
1.4. Алгоритмы лабораторной диагностики и лечения гепатита С	267
1.4.1. Алгоритм 1	267
1.4.2. Алгоритм 2.....	269
2. Оценка риска заражения ВИЧ и диагностика ВИЧ/СПИДа у пациентов с ВГС-инфекцией.....	270
III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	272
1. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении.....	272
2. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита С.....	272
2.1. Показания к лечению гепатита С	272
2.2. Прогностические факторы устойчивого вирусологического ответа	273
2.3. Противопоказания к лечению гепатита С	273
2.4. Лечение острого гепатита С	273
2.5. Лечение хронического гепатита С (дозы и схемы).....	273
2.6. Продолжительность лечения.....	274
3. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ/СПИДа	274
3.1. Начало ВААРТ	275
3.2. Выбор схемы ВААРТ	275
3.3. Схемы ВААРТ первого ряда	275
3.4. Схемы ВААРТ второго ряда	276

4. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении как гепатита С, так и ВИЧ/СПИДа	277
4.1. Стратегия начала лечения	277
4.2. Рекомендации по применению АРВ-препаратов при одновременном лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции.....	278
4.3. Гепатотоксичность АРВ-препаратов.....	278
4.4. Коррекция дозы АРВ-препаратов у пациентов с циррозом.....	279
5. Наблюдение за ходом лечения.....	281
5.1. Оценка вирусологического ответа	281
5.2. Оценка гистологического ответа.....	282
5.3. Наблюдение за переносимостью лечения	282
5.4. Ведение пациентов при проявлениях токсичности и побочных эффектах ПЕГ-ИНФ и рибавирина	282
5.4.1. Анемия и нейтропения.....	282
5.4.2. Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина	283
5.4.3. Гриппоподобные симптомы	283
5.4.4. Тошнота	284
5.4.5. Депрессия	284
5.4.6. Дисфункция щитовидной железы	284
5.5. Поддержка приверженности лечению.....	284
5.6. Ведение пациентов, не отвечающих на лечение	285
5.7. Ведение пациентов с терминальной стадией заболевания печени	285
5.7.1. Выявление гепатоклеточной карциномы.....	285
5.7.2. Выявление варикозного расширения вен пищевода.....	285
5.8. Лекарственные взаимодействия	285
5.8.1. Взаимодействия между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С.....	285
5.8.2. Взаимодействие между рекреационными наркотиками, опиоидами для заместительной терапии, препаратами для лечения гепатита С и АРВ-препаратами.....	286
5.9. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хроническом гепатите С	286
IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	287
Приложение 1. Лабораторная диагностика гепатита С.....	288
Приложение 2. Биохимические методы оценки фиброза печени.....	290
Приложение 3. Опросники для выявления злоупотребления алкоголем.....	291
Приложение 4. Ведение больных с терминальной стадией заболевания печени	293
Приложение 5. Направления исследований и новые методы лечения.....	296
Библиография.....	299

I. Эпидемиология и естественное течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных

Сегодня в Европе инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), очень широко распространена среди ВИЧ-инфицированных пациентов, причем, в отличие от других районов мира, заболеваемость гепатитом С в данной группе населения продолжает расти. Однако получают лечение гепатита С лишь очень немногие ВИЧ-инфицированные пациенты. Одновременное наличие двух инфекций сильно осложняет ведение таких больных.

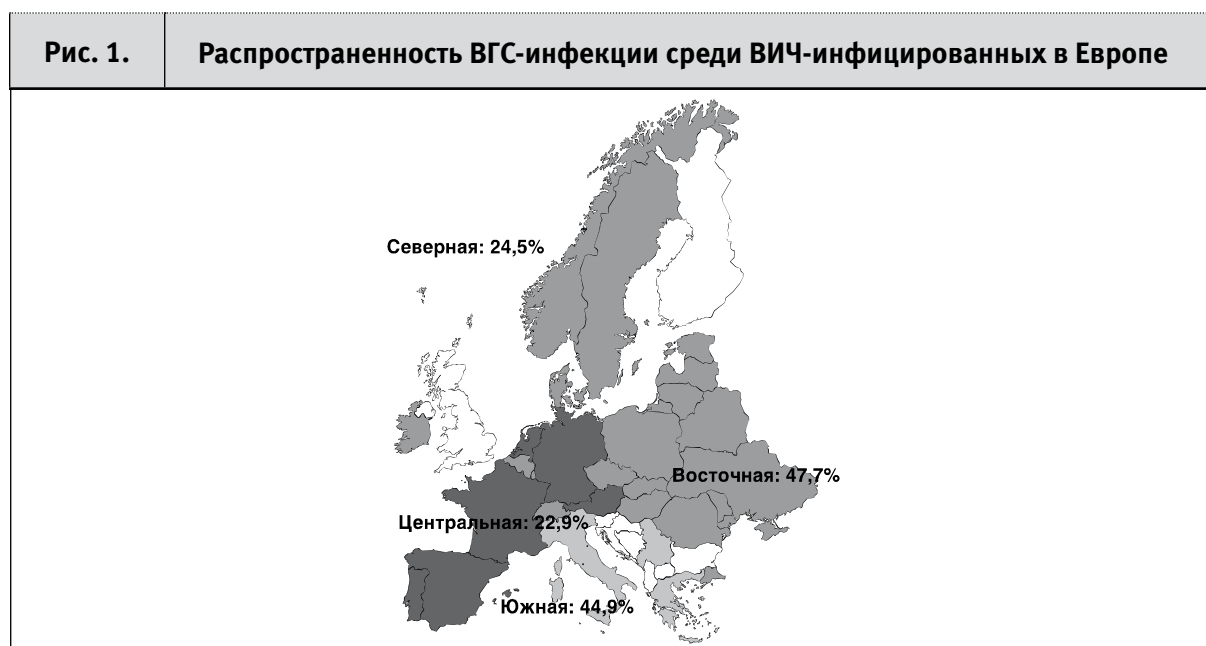
До появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) поздние осложнения хронических заболеваний печени, обусловленных ВГС-инфекцией, встречались редко, поскольку больные умирали от последствий вызванного ВИЧ тяжелого иммунодефицита. Разработка схем ВААРТ позволила значительно снизить заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов, в результате чего в настоящее время на первый план выходят осложнения заболеваний печени, связанных с хронической ВГС-инфекцией. Теперь терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП) стала ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитами С и В (1). Несмотря на то, что существуют эффективные методы лечения хронических вирусных гепатитов (2–5), большинство больных не получают лечение, что еще больше подчеркивает необходимость разработки соответствующих клинических рекомендаций, повышения доступности лечения и расширения сферы его применения путем комплексного медицинского обслуживания. Это особенно касается групп риска – иммигрантов, потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), заключенных, лиц, страдающих психическими расстройствами и злоупотребляющих алкоголем, но не ограничивается ими.

1. Распространенность, факторы риска и пути передачи

В мире насчитывается около 180 млн хронических носителей ВГС. Пути передачи ВГС и ВИЧ перекрываются, поэтому в Европе часто встречается коинфекция этими вирусами.

1.1. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных

Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) очень велика и составляет, в среднем, 40%, а в городах достигает 50–90%. Согласно данным исследования EuroSIDA (см.рис. 1), в Восточной и Южной Европе она выше (47,7 и 44,9% соответственно), чем в Северной (24,5%), поскольку в первых двух регионах гораздо шире распространено употребление инъекционных наркотиков (6).



Источник: Rockstroh J et al., 2003 (7).

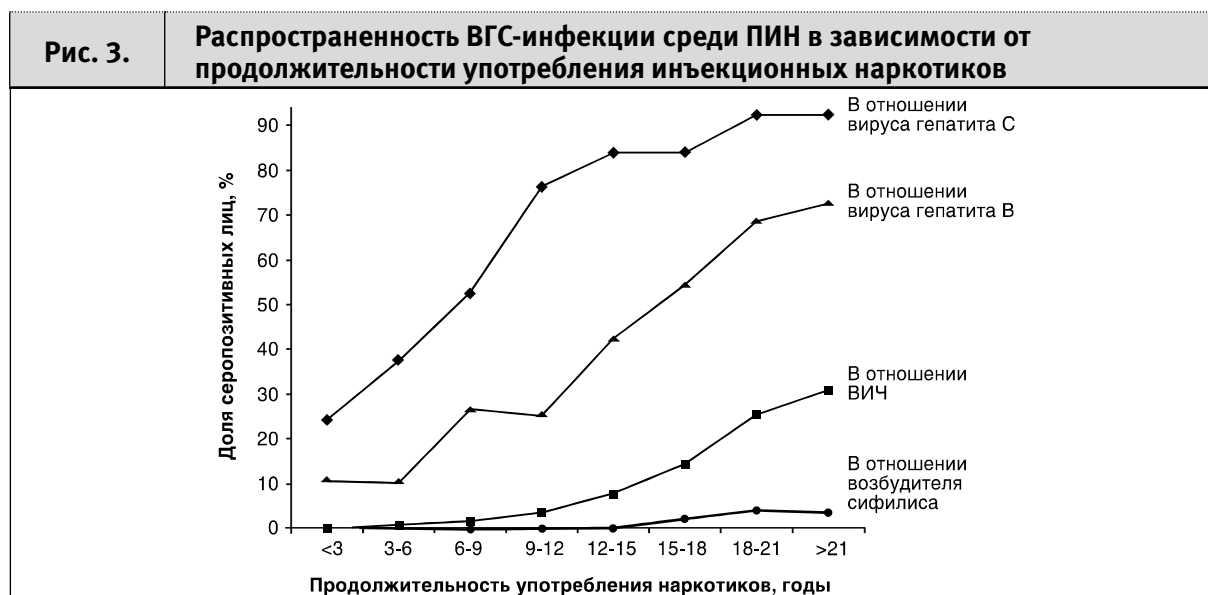
Распространенность антител к ВГС сильно колеблется в разных группах риска передачи ВИЧ: среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) она составляет 7–8%, среди больных гемофилией – 60–70%, а среди ПИН, относящихся к группе наибольшего риска, – 80–90% (см. рис. 2) (8–12). В популяции ПИН ВГС передается очень легко, что осложняет профилактику заражения. Передача вируса может происходить несколькими путями:

- через общие иглы и шприцы;
- через общие вспомогательные средства (например емкости для разведения наркотика, соломинки, тампоны, жгуты и вата для фильтрования);
- при введении нескольких доз наркотика одним шприцем;
- при случайном уколе иглой.



Источник: Alter, 2006 (13).

Чем продолжительнее период употребления наркотиков, тем выше распространенность ВГС-инфекции (см. рис. 3).



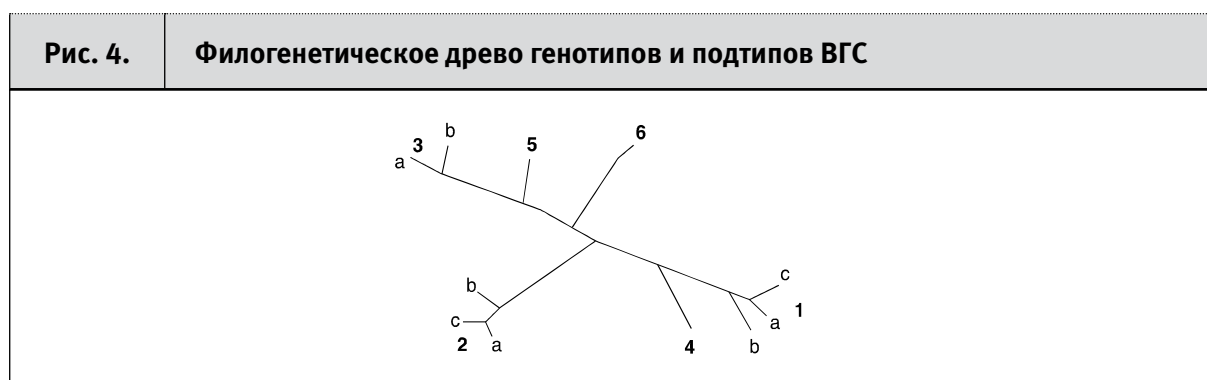
Источник: Quaglio et al. 2003 (14).

1.2. Основные пути передачи

Основные пути передачи ВГС - парентеральный и вертикальный (от матери ребенку); половым путем вирус передается редко. В Европе заражение чаще всего происходит при употреблении инъекционных наркотиков. Хотя при половых контактах в моногамных парах передача ВГС происходит реже, чем в 1% случаев (15), все чаще сообщают о заражении этой инфекцией МСМ (16). Частота передачи ВГС при бытовых контактах составляет, в среднем, 4% (0–11%) (17). Среди других факторов риска – татуировка и случайные уколы загрязненными кровью иглами при медицинских процедурах (18).

1.3. Генотипы ВГС

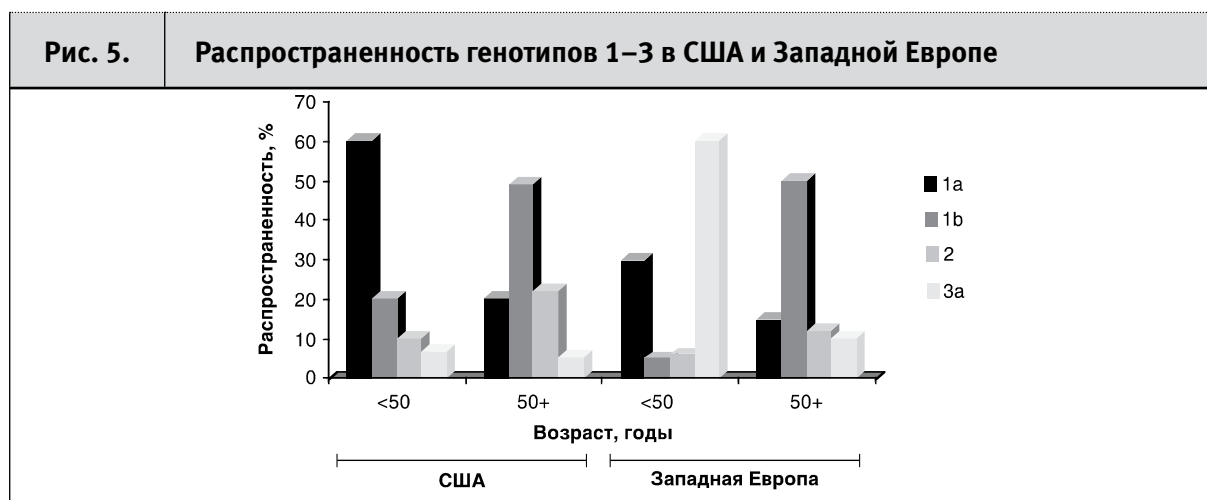
ВГС, исследованный в различных регионах мира, характеризуется значительной генетической гетерогенностью. В настоящее время выделяют шесть основных генотипов вируса, различия в нуклеотидной последовательности геномов которых составляют до 30% (см. рис. 4). Кроме того, с помощью филогенетического анализа каждый генотип можно подразделить на отдельные подтипы и изоляты.



Источник: Francisus, 2006 (19).

Согласно результатам эпидемиологических исследований распространенность инфекции, вызванной ВГС генотипов 3 и 4, особенно высока среди ПИН, а также среди пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС. Недавно среди МСМ обнаружен острый гепатит С, вызванный ВГС генотипа 4 (16).

Распространенность отдельных генотипов в разных районах мира различна. Поскольку чувствительность к стандартному (на 2005 г.) лечению пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИНФ) и рибавирином зависит от генотипа вируса, важно знать, вирусом какого генотипа инфицирован пациент, и какова распространенность генотипов в разных странах.



Источник: Simmonds et al., 1996 и Zeuzem S et al., 1996 (20, 21).

2. Охват пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС лечением гепатита С

Существует несколько причин того, что лишь немногим пациентам с коинфекцией (0–23%) проводится лечение гепатита С (22).

- Данные об эффективности применения ПЕГ-ИНФ и рибавирина при гепатите С у ВИЧ-инфицированных были опубликованы только в 2004 г., и пока эти препараты малодоступны.
- Для большого числа пациентов, продолжающих употреблять наркотики, заместительная терапия и/или антиретровирусная терапия (АРТ) остается недоступной.
- Во многих странах не разработаны рекомендации по диагностике и лечению.
- Оценка тяжести гепатита С и лечение заболевания требуют высокой технической оснащенности и квалификации.
- При лечении гепатита С часто наблюдаются нейropsychологические побочные эффекты и проявления токсичности.
- Лечение стоит очень дорого.

3. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГС-инфекции

3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГС-инфекции

- В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС, даже с учетом таких факторов, как возраст, пол и употребления алкоголя (23).
- У людей с коинфекцией ВИЧ/ВГС могут наблюдаться качественные и/или количественные нарушения иммунного ответа на ВГС. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование связанного с ВГС-инфекцией поражения печени, особенно у пациентов с более выраженным иммунодефицитом, поскольку способствует повышению:
 - концентрации ВГС в крови (в 2–8 раз), что значительно снижает частоту спонтанного выздоровления при остром гепатите (24);
 - риска передачи ВГС от матери ребенку (в среднем, с 6 до 20%), а также половым путем (с 0 до 3%);
 - частоты развития фиброза печени (в 2–5 раз), цирроза, печеночной недостаточности, гепатоклеточной карциномы (ГКК), а также связанной с этими заболеваниями смертности (25).
- В некоторых странах Европы заболевания печени – ведущая причина заболеваемости и смертности среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, хотя имеются данные, что ВААРТ, особенно с применением ингибиторов протеазы (ИП), может снижать тяжесть поражения печени и связанную с ним смертность (1).
- У пациентов с коинфекцией часто наблюдаются сопутствующие патологические процессы, усугубляющие поражение печени (лекарственный гепатит, гепатит В, жировая дистрофия печени, злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков), что может увеличить частоту осложнений заболеваний печени, связанных с ВГС-инфекцией. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока, если число лимфоцитов CD4 <200/мкл (6, 23, 25, 26). Например, у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4 <200/мкл, которые употребляют алкоголь в количестве >50 г/сут (в пересчете на чистый спирт), рассчитанная медиана времени до развития цирроза печени составляет 16 лет, в то время как при числе лимфоцитов CD4 >200/мкл и употреблении алкоголя в количестве ≤50 г/сут (в пересчете на чистый спирт) этот показатель достигает 36 лет (26).
- Спонтанная элиминация ВГС гораздо реже наблюдается при остром гепатите С у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у лиц с нормальным иммунитетом. Поскольку в острой

фазе ВГС-инфекции рибонуклеиновая кислота (РНК) ВГС может временно не определяться, элиминация вируса должна быть подтверждена путем не менее чем двукратного (с интервалом 6 месяцев) определения вирусной РНК с помощью чувствительного метода (27, 28).

- У пациентов с тяжелым иммунодефицитом серологическое исследование при хронической ВГС-инфекции иногда дает ложноотрицательный результат.¹ Однако благодаря высокой чувствительности серологических методов третьего поколения такие ложноотрицательные результаты теперь крайне редки (27, 28).

3.2. Влияние ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции

ВГС-инфекция практически не влияет ни на эффективность АРТ, ни на иммунологические, вирусологические и клинические проявления прогрессирования ВИЧ-инфекции. Однако при одновременном заражении несколькими определенными генотипами ВГС такое влияние возможно (29).

Длительное наблюдение в ходе разных исследований не показало больших различий в уровнях связанной с ВИЧ-инфекцией смертности между пациентами с коинфекцией ВГС/ВИЧ и пациентами с моноинфекцией ВИЧ, особенно, если они получают ВААРТ (6). Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С повышается риск поражения печени, смертность от заболеваний печени и риск гепатотоксического действия антиретровирусных (АРВ) препаратов (30).

¹ В связи с этим в группах риска (например, у ПИН и МСМ), а также при тяжелом иммунодефиците и необъяснимом подъеме активности АлаТ, необходимо определять РНК ВГС несмотря на отрицательный результат серологического исследования на гепатит С.

II. Выявление ВГС и ВИЧ

1. Оценка риска инфицирования ВГС и диагностика гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

1.1. Первичная лабораторная оценка ВГС-статуса

Этап 1. Всех ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо обследовать на антитела к ВГС.

- Важно помнить, что у пациентов с острой ВГС-инфекцией антитела к ВГС могут не определяться в первые 3–8 недель после заражения. Если инфицирование ВИЧ произошло при гетеросексуальном контакте и других поведенческих факторов риска нет, повторное обследование на ВГС-инфекцию проводить необязательно. Если риск заражения ВГС сохраняется, например, у ПИН или МСМ, имеющих многочисленных половых партнеров, исследование на антитела к ВГС рекомендуется повторять каждые 1–2 года (31).
- Наличие антител к ВГС свидетельствует об имеющейся или перенесенной инфекции. При хронической инфекции антитела персистируют неопределенно долгое время. При спонтанной или ставшей следствием противовирусной терапии элиминации ВГС из организма пациентов титры антител могут снижаться иногда вплоть до полного их исчезновения.
- ВИЧ-инфекция может ослаблять антительный ответ на ВГС-инфекцию (27), поэтому для выявления антител к ВГС у пациентов с коинфекцией следует использовать тест-системы иммуноферментного анализа (ИФА) второго или третьего поколения.
- Если у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом антитела к ВГС отсутствуют, но имеются отклонения в биохимических показателях функции печени или клинические признаки заболевания печени, рекомендуется провести определение РНК ВГС.

Этап 2. При обнаружении антител к ВГС необходимо провести определение РНК ВГС для подтверждения или исключения активной репликации вируса.

- РНК ВГС можно обнаружить уже через несколько дней после заражения.
- РНК ВГС можно определить методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) либо транскрипционной амплификации (ТА).
- Персистенция РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев после заражения свидетельствует о хроническом гепатите С (27, 31).
- РНК ВГС можно определять качественными или количественными методами:
 - для диагностических целей достаточно качественного анализа;
 - количественный анализ (определение вирусной нагрузки) имеет большое значение для оценки состояния пациента, который будет получать лечение против ВГС-инфекции.
- Если до начала лечения концентрация РНК ВГС высокая [пороговое значение (cut-off) обычно 800 000 копий/мл (МЕ/мл)], устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается реже (32). Частота УВО может достигать 60% после 48 недель лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином у пациентов, инфицированных генотипами ВГС, не относящимися к 1 и 4, либо генотипом 1 при концентрации РНК ВГС $\leq 800\,000$ МЕ/мл. В то же время при инфицировании генотипом 1 и концентрации РНК ВГС $> 800\,000$ МЕ/мл этот показатель составляет лишь 18% (2–5, 32).
- Важно учитывать, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС уровень вирусной нагрузки ВГС, в среднем, в 5–10 раз выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС. Этим также может объясняться более высокая частота передачи ВГС новорожденным от матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Следовательно, для анализа предпочтительнее использовать методы с широким динамическим диапазоном.

Этап 3. Для прогноза ответа на лечение необходимо определить генотип ВГС.

Как видно из табл. 1, моноинфекция ВГС и коинфекция ВИЧ/ВГС различаются по распределению отдельных генотипов ВГС среди пациентов.

Таблица 1.	Распределение генотипов ВГС при моно- и коинфекции, %			
	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4
Моноинфекция	65	12	19	3
Кoineкция	60	5	28	8

Источник: Fried et al., 2002; Tottiani et al., 2004 (33, 34).

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, особенно у ПИН и больных гемофилией, чаще обнаруживают инфицирование более чем одним генотипом ВГС (>5% случаев) (29, 35).
- Генотип ВГС служит основным прогностическим маркером УВО у пациентов с ВИЧ-инфекцией; это также было продемонстрировано во всех исследованиях с участием пациентов, не инфицированных ВИЧ.
 - При генотипах, отличных от 1 и 4, частота УВО обычно высокая: 73% в исследовании АСТГ 5071 (Группа по клиническим испытаниям в области СПИДа) (4), 62% в исследовании APRICOT (Международное клиническое исследование Пегасиса и рибавирина у ВИЧ-инфицированных с коинфекцией) (3), 53% в исследовании, проведенном в университете Барселоны (5) и 44% в исследовании RIBAVIC (2).
 - При инфицировании генотипом 1 частота УВО по данным исследований APRICOT (3), RIBAVIC (2) и АСТГ 507 (4) составила 29%, 17% и 14% соответственно, тогда как из Барселонского университета сообщали о том, что этот показатель у пациентов, инфицированных генотипами 1 и 4, равнялся 38% (5).

Более подробные сведения о лабораторных тестах на ВГС представлены в Приложении 1.

1.2. Оценка тяжести гепатита С

- Для оценки тяжести гепатита С, необходимо попытаться определить, как давно произошло заражение. Обычно моментом заражения считают дату первого контакта, который мог сопровождаться риском заражения ВГС (дата первой инъекции наркотика и т.д.).
- При решении вопроса о лечении основное внимание должно быть направлено на оценку хронического заболевания печени, сопутствующих заболеваний и состояний.

1.2.1. Клиническая картина поражения печени

Клинические признаки цирроза печени:

- «сосудистые звездочки»;
- изменение размеров и формы печени;
- пальцы в виде барабанных палочек;
- расширенные вены передней брюшной стенки;
- симптомы печеночной недостаточности (асцит, желтуха, энцефалопатия и т.д.).

1.2.2. Биохимические показатели

Определяют следующие биохимические показатели:

- активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ);^{2,3}
- активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (может повышаться при циррозе);
- активность щелочных фосфатаз (для выявления другой возможной причины заболевания печени);
- уровень билирубина;
- уровень альбумина;
- протромбиновое время.

1.2.3. Шкала Чайлда–Пью

Шкала Чайлда–Пью позволяет оценить тяжесть ТСЗП на основании клинических и биохимических признаков; индекс по шкале Чайлда–Пью следует определять у всех пациентов с циррозом печени (36).

Клинические и биохимические показатели	Баллы		
	1	2	3
Билирубин	<2 мг/дл (<34 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л)	>3 мг/дл (>50 мкмоль/л)
Альбумин	>3,5 г/дл	2,8–3,5 г/дл	<2,8 г/дл
Асцит	Отсутствует	Умеренный ^a	Тяжелый, упорный ^b
Энцефалопатия	Отсутствует	Умеренная (стадия I–II)	Тяжелая (стадия III–IV)
Протромбиновое время ^в	>60%	40–60%	<40%

^a Поддается лечению;

^b плохо поддается лечению;

^в в некоторых европейских странах теперь заменено на международное нормализованное отношение (МНО) со следующими значениями для классификации по Чайлду–Пью: МНО <1,70 = 1 балл; 1,71–2,20 = 2 балла; >2,20 = 3 балла.

Классификация по шкале Чайлда–Пью:

- класс А (5–6 баллов) – компенсированный цирроз;
- класс В (7–9 баллов) – компенсированный цирроз;
- класс С (10–15 баллов) – декомпенсированный цирроз.

1.2.4. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

С помощью УЗИ печени (особенно дуплексного) можно обнаружить:

- цирроз - характерное изменение размеров и формы печени;
- жировую дистрофию - повышение эхогенности;
- возможно, ГКК на ранней стадии: одиночный узел, реже - множественные поражения.

² Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) не всегда отражает стадию фиброза, особенно у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Нормальная активность этого фермента не должна быть единственным основанием для отсрочки лечения. Более точную информацию может дать биопсия печени. По данным исследования RIBAVIC, если исходный уровень АлАТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы, вероятность УВО была выше.

³ Активность аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) необходимо оценивать на начальном этапе комплексного обследования для исключения других причин заболевания печени (например, при алкогольной интоксикации повышается активность АсАТ и ГГТ).

1.2.5. Гистологическое исследование

Биопсия печени – стандартная методика, которая используется для определения тяжести заболевания печени (показания для проведения биопсии приведены в табл. 3). Это исследование особенно важно для пациентов, у которых предположительно невелика вероятность достижения УВО (генотип 1 и высокая вирусная нагрузка) или повышен риск побочных эффектов. Биопсия дает возможность оценить:

- степень фиброза, а также активность некрвоспалительного процесса;
- наличие сопутствующих патологических процессов (жировая дистрофия печени, лекарственный гепатит, последствия злоупотребления алкоголем, гепатит В).

Таблица 3. Показания для биопсии печени у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	
Показания для биопсии	Биопсия не требуется
Генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК ВГС (>800 000 МЕ/мл)	Генотипы 2 и 3
Сопутствующие заболевания и состояния: - злоупотребление алкоголем - коинфекция вирусами гепатита В и/или дельта - подозрение на гепатотоксичность лекарственных препаратов	Генотип 1 (и, возможно, 4) при низкой концентрации РНК ВГС (≤800 000 МЕ/мл) Клинические признаки цирроза

Биопсию должен выполнять опытный врач, поскольку у 1 из 200 пациентов возможны серьезные осложнения. Исследовать биоптаты должен специалист-патологоанатом, поскольку даже слабо выраженные различия могут влиять на классификацию тяжести заболевания. Эти ограничения препятствуют широкому применению биопсии у всех инфицированных ВГС пациентов (см. раздел II.1.2.7 ниже, где перечислены клинические ситуации, не требующие проведения биопсии).

Активность (выраженность воспаления) и стадия (выраженность фиброза) – две основные гистологические характеристики хронического гепатита С, которые учитываются в имеющихся классификациях (Исхака, Кноделя, METAVIR). Эти классификации позволяют получить воспроизводимые показатели оценки тяжести фиброза печени; воспроизводимость показателей оценки воспаления несколько хуже (см. табл. 4) (37, 38).

Таблица 4. Активность гепатита и стадия фиброза по классификации METAVIR				
Активность (А)	Внутридольковый некроз			
	Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)	
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Тяжелый (3)	A3	A3	A3

A0 – активность отсутствует; A1 – минимальная; A2 – умеренная; A3 – высокая; на основании гистологии.

Таблица 4а.

Индекс фиброза (F)
F0: портальный фиброз отсутствует
F1: портальный фиброз без септ
F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы без цирроза
F4: цирроз

Источник: Simmonds et al., 1996 (20).

В системе METAVIR для оценки гистологических изменений в печени при хроническом гепатите С используют 2 шкалы: по одной определяют активность некровоспалительного процесса (A), по второй – выраженность фиброза (F). Стадия фиброза и активность воспалительного процесса, как правило, коррелируют друг с другом, но примерно у трети пациентов наблюдаются расхождения. При отсутствии фиброза (F0) или в его начальной стадии (F1) лечение, независимо от генотипа ВГС, можно отложить (см. табл. 4а выше).

1.2.6. Неинвазивные методы выявления фиброза печени

Разработаны неинвазивные методы оценки фиброза печени, основанные на определении сывороточных маркеров (например FibroTest™), либо на процедурах визуализации (например FibroScan™). Существуют несколько неинвазивных методов оценки воспаления и фиброза для пациентов с ВГС-моноинфекцией. Эти методы учитывают серологические показатели и сывороточные маркеры фиброза и позволяют отличить стадии фиброза 0–2 (по классификации METAVIR) от стадий 3 и 4. Неинвазивные методы достаточно надежны, лучше переносятся пациентами и примерно в половине случаев позволяют отказаться от биопсии.

Недавно появились заменяющие биопсию неинвазивные методы, которые могут использоваться и у пациентов с коинфекцией (39). Среди них – набор биохимических анализов для определения выраженности воспаления и фиброза печени (например, определение индекса Фorns, одобренное недавно для обследования пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС) (40), и ультразвуковая эластография печени, позволяющая оценить тяжесть фиброза (см. Приложение 2) (41, 42).

1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени

Первая Европейская согласительная конференция по лечению гепатита у пациентов с ВИЧ-инфекцией не считает биопсию необходимой, если уже имеются показания для проведения лечения (43). Начинать лечение без биопсии и без оценки тяжести гепатита другими методами рекомендуется в следующих случаях:

- инфекция вызвана генотипами ВГС 2 или 3;
- инфекция вызвана генотипом 1 ВГС при низкой вирусной нагрузке;
- веских противопоказаний нет, а пациент хочет лечиться. В таких случаях частота УВО составляет 40–60% (2–5).

Учитывая недостатки биопсии и более быстрое прогрессирование фиброза при гепатите С у ВИЧ-инфицированных, лечение следует предлагать также в тех случаях, когда пациент отказывается от биопсии или нет возможности ее провести.

1.3. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

1.3.1. Психические расстройства

- Необходимо провести исходную оценку психического состояния, поскольку лечение препаратами интерферона (ИФН) может вызвать и обострить депрессию. При умеренной и тяжелой депрессии лечение гепатита С откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится. В некоторых случаях до начала лечения показан профилактический прием антидепрессантов.
- При легких психических расстройствах лечение гепатита С не откладывают, но одновременно с ним пациента консультируют у психиатра и/или назначают антидепрессанты.

1.3.2. Злоупотребление алкоголем

- При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем (см. Приложение 3).
- Употребление больших количеств алкоголя (50 г/сут и более в пересчете на чистый спирт) при гепатите С способствует развитию фиброза печени; по данным биопсии, это независимый прогностический фактор. Такое количество алкоголя эквивалентно 5 или более стандартным порциям (1 стандартная порция – 10 г этанола – содержится в 330 мл пива, 150 мл сухого вина или 38 мл крепких спиртных напитков).
- Есть данные о том, что алкоголь в дозе не менее 80 мл/сут в пересчете на чистый спирт и хронические гепатиты В и С взаимно усиливают повреждающее действие на печень (44). Постоянное употребление алкоголя (особенно в количестве более 50 г/сут в пересчете на чистый спирт) стимулирует репликацию ВГС, ускоряет развитие фиброза и прогрессирование заболевания печени при гепатитах В и С, снижает эффективность лечения и ухудшает соблюдение режима терапии.
- Злоупотребление алкоголем – относительное противопоказание к лечению препаратами ИФН, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов препаратов ИФН (45).
- Необходимо оказывать пациентам психологическую, социальную и медицинскую помощь, которая позволила бы им прекратить употребление алкоголя или снизить его до <10 г/сут в пересчете на чистый спирт.

1.3.3. Употребление наркотических веществ

- Заместительная терапия опиоидами не должна препятствовать лечению гепатита С.
- Вопрос о лечении гепатита С у лиц, употребляющих наркотики, решается индивидуально (см. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).
- Таким пациентам следует обеспечить комплексную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

1.3.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния

Необходим тщательный сбор анамнеза с особым вниманием к тем факторам, которые усугубляют поражение печени. Обследование включает:

- выявление вирусных заболеваний печени;⁴
- выявление туберкулеза (ТБ) и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП); лечить эти заболевания нужно до того, как будет начато лечение гепатита С.⁵

⁴ В отношении гепатита В см. Протокол 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

⁵ См. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и Европейские рекомендации по инфекциям, передаваемым половым путем (46).

Приняв решение о начале лечения гепатита С, определяют:

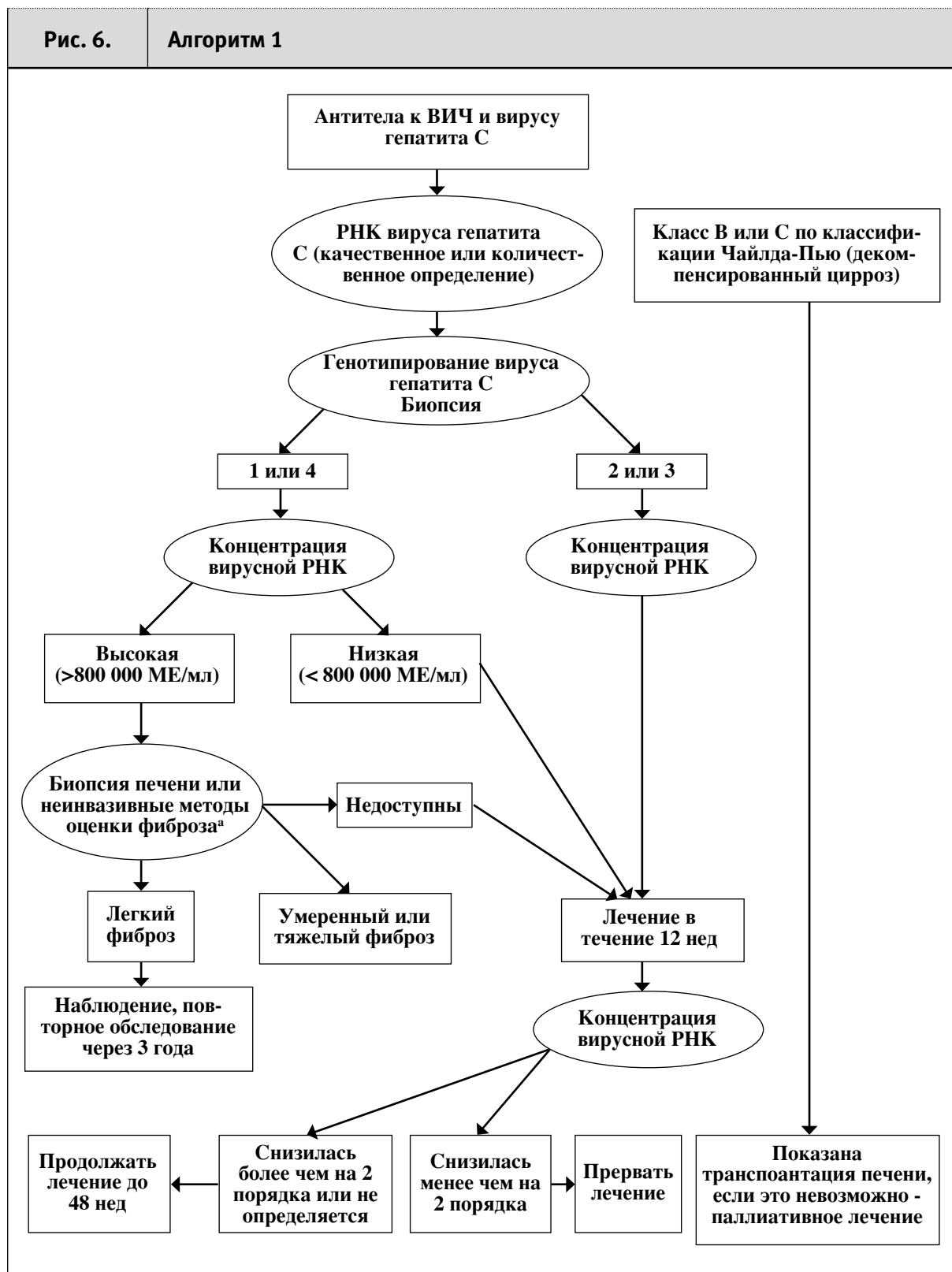
- уровень тиреотропного гормона (ТТГ);
- количество антител к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек (анти-LKM1), а также антинуклеарных антител;
- уровень креатинина в сыворотке;
- уровень белка в моче;
- уровень глюкозы в плазме;
- уровень ферритина в сыворотке;
- Регистрируют ЭКГ (для выявления ишемической болезни сердца, которая при вызванной лечением анемии может перейти в декомпенсированную форму);
- Проводят тест на беременность.⁶

⁶ Пациенткам нужно объяснить, что рибавирин обладает тератогенностью и противопоказан во время беременности, поэтому в период лечения и в течение 6 месяцев после его окончания следует избегать зачатия; кроме того, пациентки должны знать, что из-за более высокой концентрации ВГС в крови у ВИЧ-инфицированных частота передачи вируса детям составляет примерно 20%, в то время как при гепатите С без ВИЧ-инфекции – лишь 7–8% (47).

1.4. Алгоритмы лабораторной диагностики и лечения гепатита С

1.4.1. Алгоритм 1

Ниже приведен предпочтительный алгоритм, основанный на генотипировании вируса.



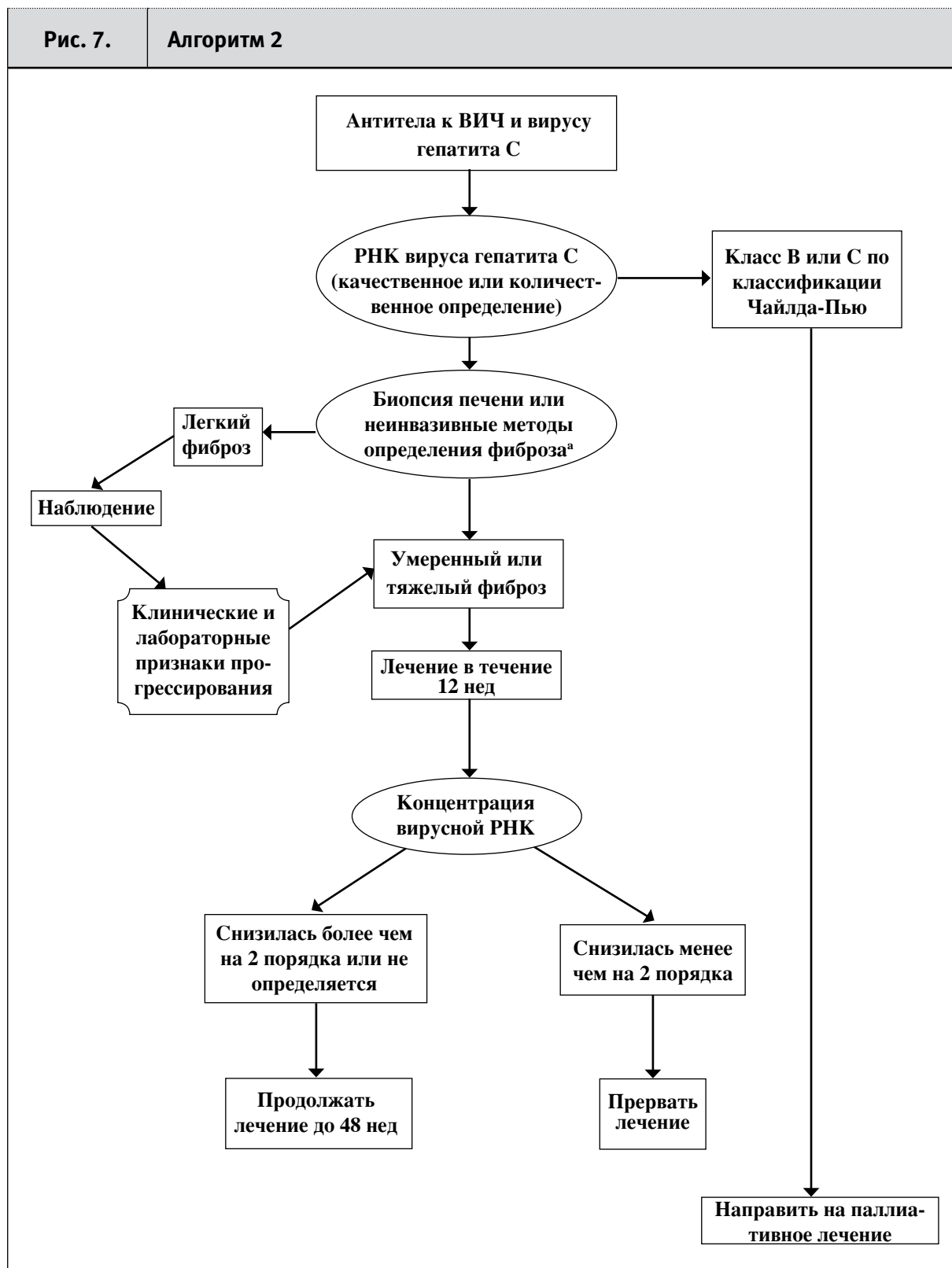
^а Тест FibroScan (метод визуализации), FibroTest (маркеры фиброза в сыворотке).

В соответствии с алгоритмом 1, решение о начале лечения принимают, главным образом, на основании определения генотипа и концентрации ВГС. Биопсию печени проводят только при выявлении у пациента ВГС генотипа 1, высокой вирусной нагрузке и низкой эффективности лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином.

- При положительных на ВИЧ/ВГС серологических реакциях диагноз хронического гепатита С подтверждают путем качественного определения РНК ВГС.
- В случае выявления РНК ВГС определяют генотип вируса.
- При генотипах 2 или 3, которые чаще обнаруживаются у ПИН, всем больным, у которых нет противопоказаний (о противопоказаниях см. раздел III.2.3), предлагают лечение без предварительной биопсии печени.
- При генотипе 1 необходимо определить концентрацию РНК ВГС, поскольку успех лечения зависит от вирусной нагрузки. Такое исследование обычно доступно везде, где определяют вирусную нагрузку при ВИЧ-инфекции.
- Если невозможно провести исследование на месте, пациента направляют к специалисту, либо образец крови отправляют на генотипирование в централизованную лабораторию.
 - При генотипе 1 и низкой концентрации РНК ВГС ($\leq 800\ 000$ МЕ/мл) рекомендуется начинать лечение без биопсии печени.
 - При высокой концентрации РНК ВГС ($> 800\ 000$ МЕ/мл) рекомендуется провести биопсию, чтобы оценить выраженность фиброза и выявить пациентов с тяжелым поражением печени.
- При выраженном фиброзе (стадии F2–F4) лечение начинают немедленно.
- При легком фиброзе (стадии F0–F1) лечение можно отложить, поскольку вероятность достижения УВО невелика.
- Дальнейшее лечение зависит от результатов количественного определения РНК ВГС через 12 недель, а затем качественного определения через 24 и 48 недель.
 - Если через 12 недель после начала лечения концентрация РНК ВГС снизилась менее чем на 2 log, лечение прекращают, поскольку вероятность успеха, независимо от генотипа вируса, не превышает 1–2%; в противном случае лечение продолжают.
 - Через 24 недели после начала лечения дополнительно проводят качественное определение РНК ВГС; при неопределяемом уровне ВГС лечение прекращают; у остальных пациентов лечение продолжают до 48 недель, после чего повторяют качественное определение РНК для оценки его эффективности.
 - Отрицательный результат определения РНК ВГС через 72 недели после начала лечения свидетельствует о достижении УВО.
- Пациентов с циррозом следует направить к специалисту для предварительной оценки тяжести заболевания.

1.4.2. Алгоритм 2

Этот алгоритм основан на данных биопсии печени и других методов и применяется в тех случаях, когда не проводится генотипирование.



^а Тест FibroScan (метод визуализации), FibroTest (маркеры фиброза в сыворотке).

2. Оценка риска заражения ВИЧ и диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов с ВГС-инфекцией

Всем пациентам с ВГС-инфекцией предлагают обследование на ВИЧ-инфекцию и соответствующее консультирование, поскольку пути передачи этих инфекций совпадают, а инфицирование ВИЧ делает течение гепатита С более тяжелым. Медики должны объяснить пациентам причины проведения обследования и подчеркнуть, что это важно для выбора правильной тактики лечения. Однако пациенты имеют право отказаться от обследования на ВИЧ-инфекцию.

Первичная оценка ВИЧ-статуса включает:

- дотестовое консультирование;
- анализ на антитела к ВИЧ (как правило, с использованием ИФА и/или экспресс-тестов); положительный результат подтверждается иммуноблоттингом;
- послетестовое консультирование (независимо от результатов последнего), включающее рекомендации по снижению поведенческого риска передачи ВИЧ.

Разработка тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов требует более углубленного клинического обследования. Последнее включает:

- выявление клинических симптомов;
- физикальное обследование;
- оценку психического состояния и готовности к лечению;
- стандартные лабораторные исследования;
- подсчет числа лимфоцитов CD4 для определения тяжести иммунодефицита;
- по возможности, определение вирусной нагрузки;
- при необходимости, тест на беременность;
- выявление сопутствующих заболеваний, включая гепатит В, ТБ и психические расстройства;
- другие исследования в зависимости от состояния пациента.

Таблица 5. Обследование пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС: первичное и перед началом лечения			
	Исследование	Первичное обследование	Обследование перед началом лечения
ВГС-инфекция	<ul style="list-style-type: none"> - качественное определение РНК ВГС - aminотрансферазы (АлАТ, АсАТ), ГГТ, щелочные фосфатазы, билирубин, альбумин, протромбиновое время - генотип ВГС - количественное определение РНК ВГС - УЗИ печени - гистологическое исследование, неинвазивные маркеры фиброза 	<ul style="list-style-type: none"> + + 	<ul style="list-style-type: none"> + + +
ВИЧ-инфекция^а	<ul style="list-style-type: none"> - число лимфоцитов CD4 - РНК ВИЧ - текущая схема АРТ 	<ul style="list-style-type: none"> + + 	<ul style="list-style-type: none"> +
Сопутствующие заболевания и состояния	<ul style="list-style-type: none"> - серологическое исследование на вирус гепатита В (ВГВ) - серологическое исследование на вирус гепатита А (ВГА) - диагностика ТБ - уровень ТТГ - аутоантитела - креатинин в сыворотке, протеинурия - глюкоза в плазме - ферритин в сыворотке - количественная оценка потребления алкоголя - оценка потребления наркотиков - тест на беременность - ЭКГ (у лиц >50 лет или при наличии заболеваний сердца) - консультация психиатра при наличии в анамнезе психических заболеваний 	<ul style="list-style-type: none"> + + + + + + + + + + + + + + + 	<ul style="list-style-type: none"> + + + + + + + + + + + + + + +

^а Подробнее о первичном обследовании см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ

Ключевые вопросы, возникающие при ведении пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, – необходимость лечения каждого из заболеваний, и когда начинать лечение, если оно необходимо. По результатам клинического и лабораторного обследования пациентов можно разделить на следующие четыре категории:

1. лечение гепатита С или ВИЧ-инфекции не требуется;
2. нужно лечить только гепатит С;
3. нужно лечить только ВИЧ-инфекцию;
4. нужно лечить оба заболевания.

1. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ не нуждаются в лечении ни того, ни другого заболевания при соблюдении следующих условий:

- число лимфоцитов CD4 >350/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- имеются антитела к ВГС при отсутствии репликации РНК ВГС.⁷
- Если лечение *не требуется*, мониторинг состояния пациента проводят каждые 6 месяцев (клиническое обследование и показатели функции печени) и каждые 3 года исследуют признаки поражения печени (с использованием неинвазивных методов).

2. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита С

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в лечении только гепатита С при соблюдении следующих условий:

- число лимфоцитов CD4 >350/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- выявлен активный либо хронический гепатит С.⁸

Лечение гепатита С позволяет за определенный период времени добиться элиминации ВГС. У всех пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ необходимо рассмотреть возможность лечения ВГС-инфекции (в ситуациях, когда польза от лечения перевешивает его риск) по двум основным причинам:

- У ВИЧ-инфицированных пациентов заболевание печени прогрессирует до терминальной стадии быстрее и в более раннем возрасте, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.
- У пациентов с коинфекцией риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов после начала АРТ выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Следовательно, успешное лечение гепатита С облегчает последующее ведение пациентов, получающих АРТ.

2.1. Показания к лечению гепатита С

- Генотип ВГС 2 или 3, независимо от концентрации РНК ВГС или гистологических изменений.
- Генотип ВГС 1 при концентрации РНК ВГС ≤800 000 МЕ/мл, независимо от гистологических изменений.
- Генотип ВГС 1 или 4 при концентрации РНК ВГС >800 000 МЕ/мл и умеренном/тяжелом фиброзе.

⁷ У некоторых пациентов может выявляться РНК ВГС, но вирус относится к генотипу 1 или 4 и симптомы заболевания слабо выражены. В этих случаях лечение не проводится; рекомендуется ежегодное обследование, а через 3 года – определение стадии фиброза печени.

⁸ При тяжелом фиброзе лечение ВГС-инфекции должно быть приоритетным.

2.2. Прогностические маркеры устойчивого вирусологического ответа

Вероятность достижения УВО выше при наличии следующих факторов, оцениваемых на момент начала лечения (32):

- генотип ВГС 2 или 3;
- вирусная нагрузка $\leq 800\ 000$ МЕ/мл;
- отсутствие цирроза печени;
- возраст < 40 лет;
- активность АЛАТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

2.3. Противопоказания к лечению гепатита С

Противопоказания к лечению гепатита С следующие:

- беременность (из-за токсичности ИФН и рибавирина);^{9,10}
- заболевания сердца (например, ишемическая болезнь или сердечная недостаточность);
- психические расстройства в настоящее время или в прошлом;
- злоупотребление алкоголем (> 50 г/сут в пересчете на чистый спирт);
- декомпенсированный цирроз печени (класс С по классификации Чайлда–Пью).¹¹

2.4. Лечение острого гепатита С

- Лечение острого гепатита С может снизить риск хронизации заболевания (51). Поэтому если в течение 3 месяцев от начала болезни (которое определяют по клиническим и/или лабораторным данным) не произошло спонтанного исчезновения из крови РНК ВГС, рекомендуется лечение ПЕГ-ИНФ на протяжении 6 месяцев (51).
- Применение комбинированной терапии при остром гепатите С в этой группе пациентов пока не изучено.

2.5. Лечение хронического гепатита С (дозы и схемы)

Всем пациентам назначают комбинированную терапию с использованием ПЕГ-ИНФ α -2а или α -2b и рибавирина. Для ПЕГ-ИНФ α -2а стандартная доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, для ПЕГ-ИНФ α -2b – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю (2–5).

Очень важно правильно подобрать дозу рибавирина. В клинических испытаниях у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС использовали только фиксированную дозу 800 мг в сутки (по 400 мг 2 раза), независимо от генотипа ВГС. Однако исследования, проведенные с участием пациентов с моноинфекцией ВГС, подтвердили эффективность дозы рибавирина 1000–1200 мг в сутки в 2 приема при инфицировании генотипами 1 и 4 и 800 мг в сутки – генотипами 2 и 3 (49).

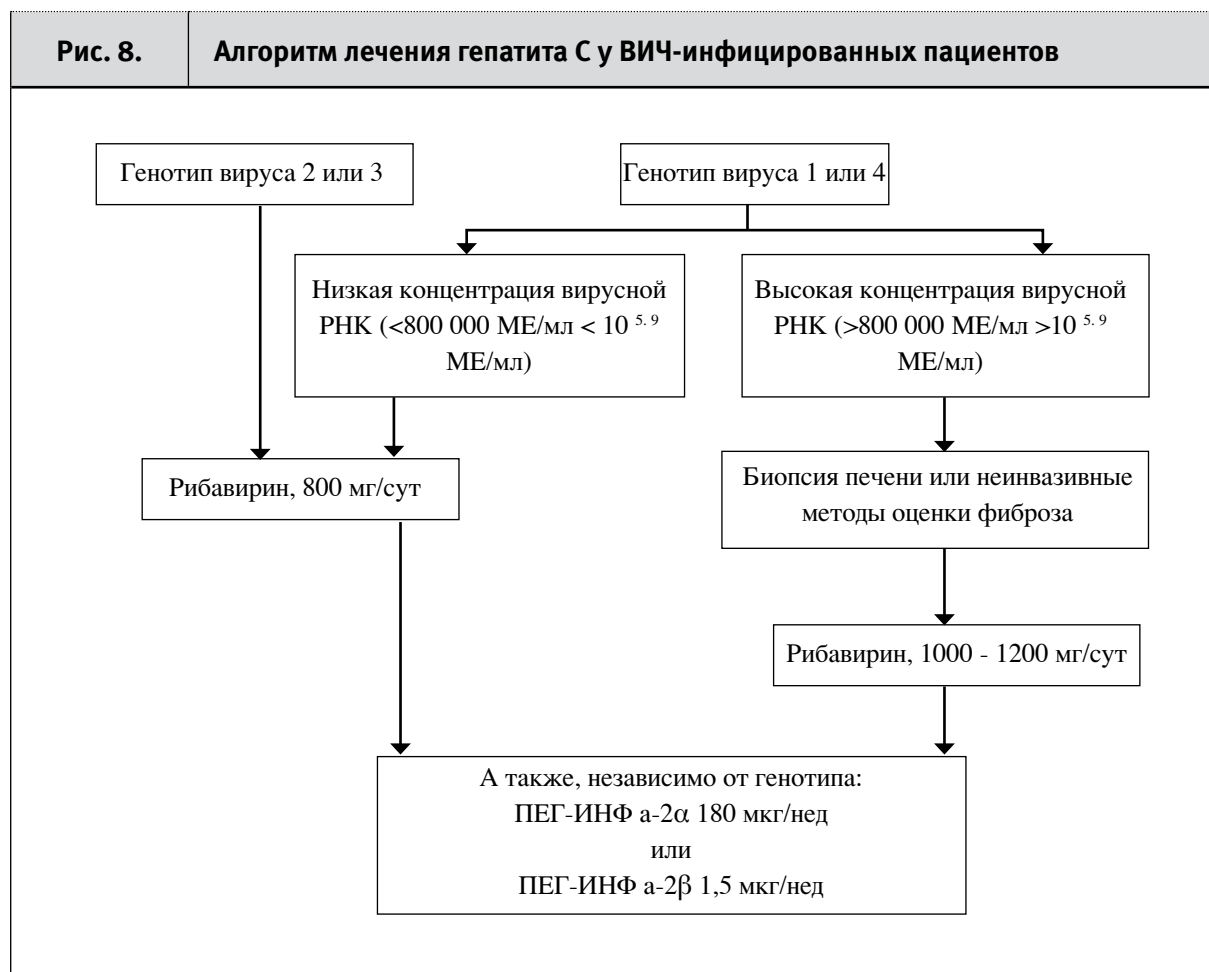
На сегодняшний день рекомендации таковы:

- для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ при генотипах ВГС 1 или 4 начальная доза рибавирина составляет 1000–1200 мг 1 раз в сутки ежедневно;
- для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ при генотипах ВГС 2 или 3 начальная доза рибавирина составляет 800 мг 1 раз в сутки ежедневно (43).

⁹ Согласно немногочисленным данным, интерферон не влияет на эмбрион и плод.

¹⁰ В многочисленных опытах на животных показано, что рибавирин обладает тератогенным действием (вызывает пороки развития), поэтому он противопоказан во время беременности (48). Поскольку рибавирин может вызывать нарушения сперматогенеза, от момента отмены препарата у мужчины до попытки зачатия должно пройти не менее 6 месяцев.

¹¹ Такие пациенты очень плохо переносят ИНФ (49); однако после устранения декомпенсации иногда можно начать лечение (50) и в этих случаях методом выбора является трансплантация печени



Источник: Alberti et al., 2005, Sulkowski MS, 2005 (43, 52).

2.6. Продолжительность лечения

Независимо от генотипа ВГС, предполагаемое лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов должно длиться 48 недель. Однако оно может быть прекращено раньше в зависимости от концентрации РНК ВГС после 12-недельной терапии (см. алгоритмы 1 и 2 в разделе II.1.4 выше) (43).

При генотипах ВГС 2 и 3 частота рецидивов намного выше, если курс лечения продолжается 6 месяцев, а не год (5, 53), поэтому курс лечения у таких пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ должен составлять 1 год. Генотип ВГС может служить прогностическим маркером эффективности лечения, но не основанием для изменения его продолжительности (как это имеет место при лечении пациентов с нормальным иммунитетом).

3. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции

Пациенты, которым требуется лечение только ВИЧ-инфекции, должны удовлетворять хотя бы одному из условий представленных ниже :

- число лимфоцитов CD4 ≤ 350 /мкл при наличии симптомов ВИЧ-инфекции или при концентрации РНК ВИЧ $>100\,000$ копий/мл, *либо* число лимфоцитов \leq CD4 200/мкл, независимо от наличия симптомов; *и*
- есть антитела к ВГС, но репликация РНК ВГС отсутствует, *либо* при наличии гепатита С имеются противопоказания к его лечению (необходимо учитывать то, что они могут быть временными). См. раздел III.2.3 о противопоказаниях.

3.1. Начало ВААРТ

АРТ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями по лечению пациентов с моноинфекцией ВИЧ (54). (Подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Рекомендации относительно начала ВААРТ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	
Число лимфоцитов CD4	Рекомендации
CD4 <200/мкл	АРТ
CD4 200–350/мкл или вирусная нагрузка ВИЧ >100 000 копий/ мл	АРТ показана при высокой вирусной нагрузке, быстром снижении числа лимфоцитов CD4 или при симптомах ВИЧ-инфекции; лечение следует начинать до того, как число лимфоцитов CD4 упадет <200/мкл..

3.2. Выбор схемы ВААРТ

Выбирая схему первого ряда для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, следует учитывать следующие моменты:

- приверженность лечению (лучше выбрать схему с приемом препаратов 1 раз в сутки);
- гепатотоксичность нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (острое поражение печени, как при лечении невирапином);
- лекарственные взаимодействия диданозина и зидовудина с рибавирином, эфавирензом и ПЕГ-ИНФ (возможна тяжелая депрессия);
- заместительная терапия опиоидами (ЗТО): фармакокинетические взаимодействия между ННИОТ и метадоном или бупренорфином (требуется коррекция доз);
- сопутствующие заболевания, в том числе психические;
- те же факторы, что и при моноинфекции ВИЧ: активность АРВ-препаратов, возможность перехода в будущем на другие схемы, стоимость и доступность лечения.

3.3. Схемы ВААРТ первого ряда

Схемы ВААРТ первого ряда для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ		
Схема выбора первого ряда	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин ^a или ставудин ➔ Ламивудин или эмтрицитабин ^b ➔ Эфавиренз ^b Абакавир или тенофовир ➔ Невирапин ^b
Альтернативная схема первого ряда	3 НИОТ	Зидовудин ^a ➔ Ламивудин или эмтрицитабин ^b ➔ Абакавир ^c Ставудин ➔ Тенофовир

^a Лечение зидовудином не является абсолютным противопоказанием у пациентов, получающих рибавирин, но необходимо внимательно следить за уровнем гемоглобина.

^b Препаратом выбора среди ННИОТ считается эфавиренз, но пациентам с сохранной функцией печени при условии внимательного наблюдения можно назначать невирапин. Однако при числе лимфоцитов CD4 >400/мкл (>250/ мкл у женщин) невирапин не рекомендуется (55).

^c Эмтрицитабин равноценен ламивудину. Доступны препараты с фиксированной дозой – эмтрицитабин с тенофовиром, и ламивудин с абакавиром.

^f Существует комбинированный препарат с фиксированной дозой, содержащий зидовудин, ламивудин и абакавир.

- При проявлениях токсичности и серьезных побочных эффектах рекомендуется заменить один АРВ-препарат первого ряда на другой этого же ряда, отличающийся по профилю токсичности.
- В отсутствие иммунологического или вирусологического ответа на АРТ (по результатам определения числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки) переходят на одну из схем второго ряда (подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»)

3.4. Схемы ВААРТ второго ряда

В схемах ВААРТ второго ряда ВОЗ рекомендует применять три различных препарата, по меньшей мере, один из которых относится к новой группе лекарственных средств.

- Если схемой первого ряда был классический вариант, включавший 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) + 1 ННИОТ, то в схему второго ряда лучше ввести в качестве основного препарата усиленный ритонавиром ИП и добавить 2 НИОТ.
- В случае упрощенной схемы первого ряда (3 НИОТ) в схему второго ряда должны входить усиленный ритонавиром ИП + 1 ННИОТ + 1 НИОТ либо усиленный ритонавиром ИП + 1 НИОТ.

Среди НИОТ второго ряда лучше выбирать такие препараты, к которым реже развивается устойчивость (диданозин, абакавир и тенофовир).

- Комбинации ставудина с диданозином следует избегать из-за токсического действия на митохондрии, ведущего к жировой дистрофии печени и, возможно, прогрессированию фиброза (56).
- Комбинация тенофовира с диданозином также противопоказана из-за нежелательных фармакологических взаимодействий

Таблица 8. Схемы ВААРТ второго ряда для пациентов с коинфекцией ВГС/ ВИЧ			
	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ	
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ИП, усиленный ритонавиром	Абакавир + тенофовир или Абакавир + диданозин ^a	Лопинавир/ ритонавир или Саквинавир/ ритонавир или Атазанавир/ ритонавир ^b
Альтернативная схема первого ряда	1 ННИОТ +/- 1 НИОТ +1 ИП, усиленный ритонавиром или 2 ИП	Абакавир ↘ Эфавиренз → Тенофовир ↗ или Лопинавир/ритонавир + эфавиренз или Лопинавир/ритонавир + саквинавир	↗ Лопинавир/ ритонавир ↘ Саквинавир/ ритонавир ↘ Атазанавир/ ритонавир ^b

^a Дозировку диданозина при его использовании в комбинации с тенофовиром необходимо скорректировать (она должна составлять <4,1 мг/кг/сут), чтобы не нарушать процесс восстановления иммунитета. Эта комбинация противопоказана у пациентов с циррозом, получающим рибавирин, и должна применяться с осторожностью при менее тяжелом поражении печени.

^b В отсутствие «холодовой цепи» можно применять атазанавир, не усиленный ритонавиром, а также нелфинавир.

4. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении как гепатита С, так и ВИЧ-инфекции

При коинфекции существуют следующие критерии лечения обоих заболеваний:

- число лимфоцитов CD4 \leq 350/мкл при наличии симптомов ВИЧ-инфекции или при вирусной нагрузке ВИЧ $>$ 100 000 копий/мл, либо число лимфоцитов CD4 \leq 200/мкл независимо от наличия симптомов;
- острый или хронический гепатит С.¹²

4.1. Стратегия начала лечения

См. табл. 9 ниже.

- У пациентов с коинфекцией при тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 $<$ 200/мкл) лечение гепатита С начинают только после того, как число лимфоцитов CD4 будет повышено с помощью ВААРТ.
- Если число лимфоцитов CD4 составляет 200–350/мкл, лучше начать с лечения гепатита С, чтобы избежать взаимодействий между АРВ-препаратами и препаратами, используемыми для лечения гепатита С, а также чтобы облегчить соблюдение режима лечения. Через 12 месяцев, после окончания курса лечения гепатита С, начинают ВААРТ.
- Если ВААРТ необходима или уже начата, нужно удостовериться в стабильности ее проведения на протяжении нескольких месяцев (приверженность лечению, отсутствие побочных эффектов, число лимфоцитов CD4 $>$ 200/мкл) и только затем приступить к лечению гепатита С. ВААРТ при этом продолжают, но перед началом приема рибавирина заменяют диданозин, зидовудин или ставудин другими препаратами (абакавир, тенофовир и т.п.).
- В некоторых случаях по просьбе пациента можно прервать ВААРТ на период лечения гепатита С (но только при условии, что число лимфоцитов CD4 никогда не опускалось ниже 200/мкл). После окончания терапии гепатита С или при снижении числа лимфоцитов CD4 до уровня менее 200/мкл обычно возвращаются к первоначальной схеме ВААРТ.
- При исходно низком числе лимфоцитов CD4 ($<$ 200/мкл) хуже переносят лечение гепатита С, а риск развития оппортунистических инфекций повышен, поскольку терапия ИНФ часто сопровождается уменьшением числа лимфоцитов CD4 в крови, хотя их доля и не меняется (2–5).

Таблица 9.	Алгоритм для начала лечения и гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с коинфекцией	
Пациенты	ВААРТ	Лечение гепатита С
Не получают лечения	Нет показаний для начала АРТ CD4 $>$ 350/мкл	⇒ Начинают с лечения гепатита С
	Есть показания для начала АРТ CD4 200–350/мкл	⇒ Сначала лечат гепатит С, затем начинают ВААРТ
	CD4 $<$ 200/мкл	Начинают ВААРТ, удостоверяются в ее стабильности и хорошей переносимости, затем приступают к лечению гепатита С
Получают АРВ-препараты	Диданозин и зидовудин заменяют другими препаратами. Допустимо прервать ВААРТ до окончания лечения гепатита С (если число CD4 никогда не опускалось $<$ 200/мкл, а пациент просит прервать лечение)	Лечение гепатита С, если число CD4 $>$ 200/мкл

¹² При поздних стадиях фиброза лечение гепатита С должно быть приоритетным.

4.2. Рекомендации по применению АРВ-препаратов при одновременном лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции

Зидовудин

При одновременном приеме с рибавирином зидовудин чаще вызывает анемию, но не тяжелую нейтропению. По возможности в период лечения гепатита С зидовудин следует заменить другим НИОТ.

Диданозин

Показано, что назначение диданозина в сочетании с рибавирином ассоциировалось со значительным повышением риска молочнокислого ацидоза и панкреатита (57, 58), а также с неожиданно высокой частотой печеночной недостаточности у пациентов с циррозом (59). Поэтому при циррозе диданозин противопоказан, а при менее тяжелом поражении печени препарат надо применять с осторожностью, если пациент одновременно получает ПЕГ-ИНФ и рибавирин.

Эфавиренз

Эфавиренз и ПЕГ-ИНФ могут сочетаться в одной схеме лечения, но начинать прием препаратов нужно последовательно, поскольку оба они могут вызвать психические расстройства. Если эфавиренз переносится хорошо, к нему можно добавить ПЕГ-ИНФ.

Ингибиторы протеазы

Вывод о возможном отрицательном влиянии ИП на достижение УВО при лечении гепатита С ПЕГ-ИНФ и рибавирином сделан в ходе анализа в подгруппах больных только в одном исследовании (25). Поскольку убедительных доказательств такого отрицательного воздействия нет, ИП можно не исключать из схем АРТ, рекомендованных для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Однако для получения более убедительных данных необходимы дальнейшие исследования.

4.3. Гепатотоксичность АРВ-препаратов

Риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов (повышение активности АлАТ или АсАТ по крайней мере вдвое по сравнению с верхней границей нормы) при коинфекции ВГС/ВИЧ выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции (30, 60–64). Однако факторы риска и частота проявления гепатотоксичности не были изучены на больших группах пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Тем не менее в нескольких исследованиях (30, 60–64) выявлены такие независимые факторы риска гепатотоксичности, как:

- предшествующее повышение активности аминотрансфераз (превышение верхней границы нормы до степени \geq III);
- более высокая исходная активность АлАТ;
- коинфекция другими вирусами;
- высокие уровни АРВ-препаратов в сыворотке;
- выраженность иммунодефицита (64).

Все современные АРВ-препараты оказывают гепатотоксическое действие, но четкой связи между отдельными препаратами или их классами и развитием гепатотоксичности не выявлено. Сравнение разных схем ВААРТ (с использованием одного ИП, нескольких ИП, или ННИОТ) дает противоречивые результаты в выборках, где недостаточно представлены пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ.

- Острое токсическое поражение печени: в когортном исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ВГС или без нее при использовании невирапина в течение первых 12 недель лечения с ритонавиром в полной дозе (600 мг 2 раза в сутки) наблюдались явления гепатотоксичности (62). Однако в большинстве случаев повышение активности печеночных ферментов протекает бессимптомно и обычно проходит самостоятельно. Невирапин не противопоказан пациентам с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Однако

в отсутствие симптомов гепатита необходимо внимательное наблюдение за пациентом. Большинство экспертов не рекомендуют применять невирапин при нарушении функции печени.

- Хроническое токсическое поражение печени: продолжительное применение НИОТ (особенно тех, которые прочно связываются с митохондриальной ДНК-полимеразой, например, диданозин и ставудин) повышает риск токсического действия на митохондрии, при котором наблюдается поражение различных органов, включая печень. В результате может развиваться жировая дистрофия печени и усугубляться уже имеющийся фиброз, особенно при одновременном гепатотоксическом действии ИП.

4.4. Коррекция дозы АРВ-препаратов у пациентов с циррозом

- При циррозе метаболизм АРВ-препаратов (ИП, ННИОТ), как и большинства других препаратов, метаболизм которых осуществляется в печени, ухудшается (65, 66).
- Зависимость между высокой сывороточной концентрацией и токсическим действием установлена не для всех АРВ-препаратов, но четко показана для некоторых ИП (например, нелфинавира, лопинавира, ампренавира) и такого ННИОТ, как эфавиренз (67–70).
- Из НИОТ только зидовудин и абакавир метаболизируются в печени ферментами, не относящимися к изоферментам цитохрома Р450 (СYP) (65, 66). Следовательно, при декомпенсированном циррозе нужно снижать дозы ИП, ННИОТ, зидовудина и абакавира во избежание риска накопления препаратов. Однако конкретные рекомендации по подбору доз АРВ-препаратов у таких пациентов немногочисленны.

Таблица 10. Рекомендации по коррекции доз АРВ-препаратов у пациентов с ТСЗП			
АРВ-препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при ТСЗП	Рекомендации
НИОТ			
Зидовудин	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае непереносимости (анемия) снижение суточной дозы.
Ламивудин	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин	80% выводится почками	Данных нет	Коррекция дозы не требуется
Ставудин	80% выводится почками	Не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени.
Диданозин	50% выводится почками	Данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита.
Тенофовир	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Абакавир	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата	Избегать назначения
ННИОТ			
Невирапин	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4).
Эфавиренз	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется Данных мало	При повышении аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС. По возможности следить за сывороточной концентрацией препарата.
ИП			
Нелфинавир	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Индинавир	Печень (изоферменты CYP)	Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить по крайней мере до: - 600 мг 3 раза в сутки без ритонавира или - 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.
Саквинавир	Печень (изоферменты CYP)	Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир/ритонавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Атазанавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Снизить дозу на 50%
Ампренавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Снизить дозу: - до 450 мг 2 раза в сутки (если класс А по Чайлду–Пью); - до 300 мг 2 раза в сутки (если класс В–С по Чайлду–Пью).
Фосампренавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При тяжелом заболевании печени препарат противопоказан.

Источник: Wyles & Gerber, 2005; Salmon & Taburet, 2005 (65, 66).

Рекомендации

- При компенсированном циррозе АРВ-препараты обычно назначают в полной дозе (если нет особых рекомендаций).
- Если есть возможность, то при первом контрольном посещении врача определяют сывороточные концентрации АРВ-препаратов и, при необходимости, производят коррекцию доз.
- При декомпенсированном циррозе и невозможности контроля сывороточной концентрации препаратов следует:
 - избегать назначения ННИОТ;
 - снизить суточную дозу зидовудина и абакавира;
 - снизить суточную дозу большинства ИП (точные данные отсутствуют).

5. Наблюдение за ходом лечения

В ходе лечения за пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в тщательном наблюдении. О наблюдении за пациентами, получающими АРТ, см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

При терапии гепатита С ежемесячно оценивают, как пациент переносит лечение. Необходимые исследования и их частота перечислены в табл. 11.

Таблица 11.		Наблюдение за ходом лечения												
		До лечения	4 нед	8 нед	12 нед	16 нед	20 нед	24 нед	28 нед	32 нед	34 нед	36 нед	48 нед	72 нед
Переносимость	Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов*		1-я 2-я 4-я нед	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	CD4			+	+			+	+	+	+	+	+	+
	ТТГ				+			+			+			
Эффективность	Количественное определение РНК ВГС	+			+									
	Качественное определение РНК ВГС							+					+	+

* Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов проводят также в течение 1-й и 2-й недели.

5.1. Оценка вирусологического ответа

См. табл. 11 выше.

Определяют концентрацию РНК ВГС в сыворотке перед началом и через 12 недель после начала лечения, используя один и тот же метод с нижним порогом чувствительности 50 МЕ/мл.

- Если после 12 недель лечения концентрация РНК ВГС уменьшилась по крайней мере на 2 log (ранний вирусологический ответ), лечение продолжают.
- В противном случае лечение прекращают, поскольку УВО вряд ли будет достигнут (прогностическая ценность отрицательного результата составляет 99–100%). Это правило применяется независимо от генотипа ВГС.

Определение снижения концентрации РНК ВГС через 12 недель после начала терапии имеет большое значение для оптимизации лечения. Такой подход позволяет начинать лечение во всех случаях, когда нет противопоказаний, поскольку при неудаче его можно прекратить через 12 недель.

Позднее проводят качественные определения РНК ВГС по следующей схеме:

- Через 24 недели: если в сыворотке по-прежнему обнаруживается РНК ВГС, лечение прекращают, так как УВО достигнут не будет (прогностическая ценность отрицательного результата – 100%).
- Через 48 недель: после окончания курса лечения.
- Через 72 недели: отрицательный результат качественного определения РНК ВГС через 6 месяцев после окончания лечения указывает на достижение УВО. Рецидив гепатита С в дальнейшем маловероятен.
- Через 12–24 месяца после окончания лечения целесообразно провести дополнительное определение РНК ВГС.

5.2. Оценка гистологического ответа

Повторную биопсию печени проводят лишь в тех случаях, когда не достигнут УВО, так как результат гистологического исследования может повлиять на тактику лечения гепатита С.

5.3. Наблюдение за переносимостью лечения

См. табл. 11 выше.

Через 1, 2 и 4 недели лечения проводят общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность аминотрансфераз и уровень билирубина; затем эти исследования повторяют ежемесячно. Ежемесячно определяют также число лимфоцитов CD4. По усмотрению врача могут проводиться дополнительные лабораторные исследования, в том числе определение уровня ТТГ (по крайней мере 1 раз в 3 месяца).

5.4. Ведение пациентов при проявлениях токсичности и побочных эффектах ПЕГ-ИНФ и рибавирина

ПЕГ-ИНФ и рибавирин почти у всех больных дают побочные эффекты, в некоторых случаях тяжелые (2–5, 71). Необходимо пытаться предупредить побочное действие, не снижая дозы препаратов. Применение оптимальных доз рибавирина и ПЕГ-ИНФ важно на протяжении всего курса лечения, но особенно в первые 12 недель. Избежать снижения дозы рибавирина можно, назначив эритропоэтин (72). Однако если во время лечения развились тяжелые побочные эффекты, или обнаружены резкие отклонения от нормы лабораторных показателей, а назначить препараты гемопоэтических ростовых факторов нет возможности, необходимо снижать дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов (см. раздел 5.4.2 ниже).

5.4.1. Анемия и нейтропения

- Анемия (уровень гемоглобина <10 г/дл) наблюдается у 30% пациентов, получающих препараты ПЕГ-ИНФ в сочетании с рибавирином, ухудшая качество их жизни (2–5, 71).
- При одновременном приеме зидовудина, а также при низком исходном уровне гемоглобина анемия выражена сильнее.
- Зидовудин необходимо заменить другим АРВ-препаратом.
- Нейтропения (число нейтрофилов <1000/мкл) может наблюдаться у половины пациентов, но тяжелые бактериальные инфекции, по-видимому, развиваются редко (2–5, 71).

5.4.2. Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина

Таблица 12. Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина при развитии побочных эффектов и проявлении токсичности					
	Снижение дозы рибавирина до 600 мг/сут	Отмена рибавирина	Снижение дозы ПЕГ-ИНФ на 70, 50 или 25%	Отмена ПЕГ-ИНФ	Отмена обоих препаратов
Абсолютное число нейтрофилов			<750/мкл	<500/мкл	
Число тромбоцитов			25 000– 50 000/мкл		<25 000/мкл
Гемоглобин - в отсутствие заболевания сердца	8,5–10 г/дл	<8,5 г/дл			
Гемоглобин - заболевание сердца (стабильное состояние)	снижение на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения	<12 г/дл, несмотря на прием сниженной дозы в течение 4 недель			

Источник: European Medicine Agency, 2006a, 2006b (73, 74).

- Дозу рибавирина необходимо снизить до 600 мг в сутки (200 мг утром и 400 мг вечером) в любом из следующих случаев:
 - уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <10 г/дл, но остается $\geq 8,5$ г/дл;
 - уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) падает на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).
- Прием рибавирина необходимо отменить в любом из следующих случаев:
 - уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <8,5 г/дл;
 - уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) остается <12 г/дл после 4 недель приема сниженной дозы рибавирина.

Если уровень гемоглобина нормализовался, можно вновь назначить рибавирин в дозе 600 мг в сутки; по усмотрению лечащего врача дозу можно повысить до 800 мг в сутки (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).

- В случае непереносимости рибавирина продолжают монотерапию ПЕГ-ИНФ.
- Если число нейтрофилов <750/мкл, дозу ПЕГ-ИНФ снижают, как указано в табл. 12 (53). При абсолютном числе нейтрофилов <500/мкл лечение следует приостановить, пока этот показатель не возрастет до >1000/мкл. Затем лечение возобновляют, назначая половинную дозу ПЕГ-ИНФ, и постоянно следят за числом нейтрофилов.
- Если число тромбоцитов <50 000/мкл, дозу ПЕГ-ИНФ снижают вдвое. Если число тромбоцитов <25 000/мкл, рекомендуется прекратить лечение.

5.4.3. Гриппоподобные симптомы

- При гриппоподобных симптомах назначают парацетамол (можно, в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами), предпочтительно перед инъекцией ПЕГ-ИНФ.
- Низкое количество тромбоцитов – относительное противопоказание к применению ацетилсалициловой кислоты, диклофенака или ибупрофена, поскольку эти препараты подавляют агрегацию тромбоцитов.

- Если тяжелые побочные эффекты сохраняются, несмотря на симптоматическое лечение, необходимо снизить дозу ПЕГ-ИНФ. Обычно достаточно снижения до 75 или 50% от исходной дозы.

5.4.4. Тошнота

Для устранения тошноты назначают метоклопрамид (10 мг 3 раза в сутки).

5.4.5. Депрессия

- Депрессия развивается часто и требует профилактической симптоматической терапии. При наличии в анамнезе невротической или малой депрессии антидепрессанты назначают до начала терапии ПЕГ-ИНФ. Кроме того, антидепрессанты часто приходится назначать при появлении клинических признаков депрессии. Применяют следующие препараты и дозы:
 - ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, пароксетин) или трициклические антидепрессанты – все в начальной дозе 20 мг в сутки;
 - такие антидепрессанты, как доксепин; начальная доза 50 мг в сутки.
- При подборе схемы лечения лучше посоветоваться с опытным психиатром.
- При депрессивных или других тяжелых невротических расстройствах в анамнезе для смягчения дестабилизирующего действия препаратов ИНФ требуется специализированное медикаментозное лечение.
- Если в прошлом пациент госпитализировался по поводу большой депрессии или психоза, препараты ИНФ, как правило, противопоказаны. В крупных контролируемых испытаниях частота попыток суицида (удавшихся и неудавшихся), случаев психоза и большой депрессии не превышает 1% (2–5, 71). Выбор тактики лечения необходимо согласовать с психиатром.
- Если в прошлом пациент употреблял инъекционные наркотики, следует избегать бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать привыкание.

5.4.6. Дисфункция щитовидной железы

У 7% пациентов применение препаратов ИНФ приводит к нарушению функции щитовидной железы, однако отменять лечение не требуется.

- При гипотиреозе назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами.
- Для облегчения состояния при тиреотоксикозе используют β -адреноблокаторы (75).

5.5. Поддержка приверженности лечению

Даже в отсутствие противопоказаний к лечению препаратами ИНФ приверженность лечению в популяции пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ низкая, в основном из-за побочных эффектов и токсичности препаратов. Однако некоторые пациенты, первоначально отказавшиеся от лечения, соглашаются на него позднее, после соответствующего обучения и участия в программах взаимопомощи. При необходимости, пациенты могут продолжать работать, но продолжительность рабочего дня корректируют с учетом особенностей лечения и его побочных эффектов.

Существенную роль в повышении приверженности лечению играет консультирование. Необходимо, чтобы врач:

- прислушивался к жалобам пациента;
- объяснял ему, как распознавать побочные эффекты и бороться с ними;
- обсуждал с пациентом, как улучшить соблюдение режима лечения.

Повысить уровень приверженности лечению помогает комплексный подход с участием разных специалистов. В лечении должны участвовать врачи, медицинские сестры, психиатры (при необходимости), социальные работники и/или представители других служб.

Эффективными оказались такие методы, как прием препаратов под наблюдением медработника, создание дискуссионных групп и руководств для пациентов, «горячих линий» и служб психологической поддержки. Более подробно о поддержке приверженности лечению см. в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь» и в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

5.6. Ведение пациентов, не отвечающих на лечение

Любая схема лечения ВГС-инфекции может оказаться неэффективной. Под неэффективностью подразумевается целый спектр вариантов – от отсутствия снижения концентрации РНК ВГС в процессе лечения, до рецидивов после достижения вирусологического ответа. Решение о проведении повторного курса лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином следует принимать с учетом таких факторов, как:

- тип ответа на лечение;
- переносимость первого курса;
- тяжесть поражения печени;
- генотип ВГС.

Если у пациентов с подтвержденным биопсией тяжелым фиброзом или циррозом реакция на лечение через 12–24 недели отсутствует, то для того, чтобы замедлить либо предотвратить прогрессирование болезни, можно продолжать монотерапию ПЕГ-ИНФ, поскольку в четырех крупных исследованиях даже при отсутствии вирусологического ответа в 35% случаев наблюдался гистологический ответ (2–5). Однако сведений о дозах, продолжительности такого поддерживающего лечения и его преимуществах у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ крайне мало; для выяснения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

5.7. Ведение пациентов с ТСЗП¹³

5.7.1. Выявление гепатоклеточной карциномы

Для выявления ГКК у пациентов с циррозом каждые 4–6 месяцев проводят УЗИ и измеряют уровень α -фетопroteина (43). Показано, что на фоне ВИЧ-инфекции ГКК развивается раньше и прогрессирует быстрее (76). При обнаружении патологии пациента направляют в специализированный центр для диагностики, определения стадии болезни и лечения (последнее возможно лишь на ранней стадии ГКК) (77).

5.7.2. Выявление варикозного расширения вен пищевода

Рекомендуется ежегодно проводить эндоскопию, в частности для выявления варикозных вен пищевода и желудка (43). При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные β -адреноблокаторы (при варикозном расширении >2 степени рекомендуется перевязка варикозных вен) (78). Чаще всего назначают пропранолол в дозе 40–160 мг в сутки, что позволяет добиться снижения частоты сердечных сокращений на 30%.

5.8. Лекарственные взаимодействия

5.8.1. Взаимодействия между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С

Необходимо помнить о возможных взаимодействиях между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С, поскольку именно такими взаимодействиями отчасти объясняется высокая частота побочных эффектов при одновременном лечении обоих заболеваний.

- Рибавирин конкурирует за фосфорилирование с аналогами тимидина и цитозина, например, зидовудином и ставудином (79, 80). Однако в контролируемых испытаниях рибавирин не влиял на эффективность комбинированной АРТ (81).

¹³ Подробнее о ТСЗП см. Приложение 4.

- Препараты ИНФ обладают умеренным антиретровирусным действием, возможно, компенсирующим отрицательное влияние рибавирина на эффективность АРТ (82).
- Рибавирин повышает уровень фосфорилирования диданозина (83–87), что может объяснять некоторые побочные эффекты, возникающие при одновременном приеме этих препаратов (56–58).

5.8.2. Взаимодействие между рекреационными наркотиками, опиоидами для заместительной терапии, препаратами для лечения гепатита С и АРВ-препаратами

- Взаимодействий между опиоидами и препаратами для лечения гепатита С не обнаружено.
- Все ИП и ННИОТ – это субстраты и мощные ингибиторы либо индукторы системы изоферментов цитохрома P450 (CYP). Наркотические вещества различных классов, в том числе бензодиазепины, амфетамины и опиоиды, также метаболизируются печенью и могут взаимодействовать с АРВ-препаратами. Сообщалось о передозировке вследствие взаимодействий между амфетаминами (МДМА) и ИП, в частности, ритонавиром.
- При заместительной терапии опиоидами АРВ-препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 (невирапин, эфавиренз и все ИП), могут понижать сывороточную концентрацию метадона, приводя к развитию абстинентного синдрома и увеличивая риск рецидива употребления героина.
- ИП могут ингибировать или усиливать метаболизм опиоидов, поэтому нужно тщательно следить за появлением у пациентов проявлений токсичности и абстинентного синдрома. Последний обычно проявляется в первые 4–10 суток после начала АРТ. Решить проблему, как правило, помогает повышение дозы опиоида на 10 мг каждые сутки, начиная с 8–10-го дня лечения ИП.

5.9. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хроническом гепатите С

- Лечение больных ТБ с коинфекциями, вызванными ВГС или вирусом гепатита В (ВГВ), чаще приводит к гепатотоксическим эффектам, чем в отсутствие сопутствующих инфекций (59 и 24% соответственно) (88).
- Все распространенные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, пирразинамид, этамбутол) гепатотоксичны.
- Наибольшей гепатотоксичностью обладает пирразинамид. Этот препарат не назначают больным ТБ с тяжелыми хроническими поражениями печени (89).
- При печеночной недостаточности дозы противотуберкулезных средств не снижают.
- При декомпенсированном циррозе не назначают пирразинамид.
- Для лечения молниеносного гепатита можно применять стрептомицин, этамбутол и препараты резерва, например, фторхинолоны. Необходима консультация специалиста.
- При серьезных нарушениях функции печени выбирают противотуберкулезные средства с меньшей гепатотоксичностью (рифабутин, амикацин, офлоксацин, левофлоксацин и т.п.). Перед началом лечения нужно проконсультироваться со специалистом.
- Для своевременного выявления признаков гепатотоксического действия препаратов ежемесячно определяют биохимические показатели функции печени.

IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Каждое медицинское учреждение должно на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся в учреждение (при дальнейших расчетах эта цифра будет использоваться как знаменатель по отношению к данным, указанным ниже);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ВГС;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получающих:
 - только лечение гепатита С;
 - только АРТ;
 - лечение обеих инфекций;
- число пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, умерших за данный период времени, с указанием причины смерти (например, поражение печени; смерть, связанная с ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, в частности, несчастный случай, отравление наркотиками, суицид).

Приложение 1. Лабораторная диагностика гепатита С (31)

Определение антител к ВГС

Обследование пациентов на ВГС-инфекцию начинают с определения антител к ВГС. Сегодня доступны высокочувствительные методы, например, анализ ИФА, с помощью которого определяют специфические антитела к ВГС. При этом выявляют смесь антител к различным антигенным детерминантам ВГС: к белку нуклеокапсида, неструктурным белкам NS3 и NS4, а в тестах третьего поколения – к NS5 (1, 6). Чувствительность и специфичность современных методов определения антител к ВГС в ИФА при нормальном иммунитете и активной репликации вируса (наличие РНК ВГС) превышают 99%. Важно помнить, что при остром гепатите С в первые 3–8 недель после заражения антитела могут не определяться.

Наличие антител к ВГС свидетельствует об имеющейся или о перенесенной в прошлом инфекции. При хронической инфекции антитела присутствуют в течение неопределенно долгого периода времени, но в случае элиминации вируса (спонтанного или в результате АРТ) их титр может снижаться (они могут даже исчезнуть совсем).

Для подтверждения положительных результатов ИФА в популяциях низкого риска, например, у здоровых доноров крови, раньше применяли различные тесты, в частности иммуноблоттинг. Сейчас этот подход устарел в связи с высокой эффективностью современного ИФА и общедоступностью анализа на РНК ВГС. В банках донорской крови недавно внедрена система NAT-тестирования (Nucleic Acid Testing - определение нуклеиновых кислот). В рамках этой системы анализируют объединенные образцы крови, полученные от нескольких доноров; при обнаружении РНК ВГС исследуют каждый из образцов, входящих в данную смесь. После введения такого тестирования вероятность передачи ВГС через донорскую кровь снизилась примерно до 1 случая на 1 миллион переливаний крови.

Качественное определение РНК ВГС

РНК ВГС можно обнаружить в крови уже через несколько дней после заражения. Качественные методы определения РНК в целом чувствительнее большинства современных количественных методов. Однако чувствительность новейших количественных методов очень высока, и в будущем они, возможно, вытеснят качественные.

Процедура качественного определения начинается с выделения РНК из клинических образцов. В большинстве диагностических центров этот процесс полностью автоматизирован, что повышает воспроизводимость результатов. Затем РНК амплифицируется с помощью ПЦР, либо ТА.

В настоящее время в продаже имеются два набора для качественного определения РНК ВГС: набор, основанный на ПЦР (Cobas Amplicor HCV, версия 2.0, фирма Roche), чувствительность которого составляет 50 МЕ/мл, и набор, в котором используется ТА (Versant HCV RNA, фирма Bayer) – его чувствительность достигает 5–10 МЕ/мл. Специфичность обоих диагностикумов близка к 100%.

Количественное определение РНК ВГС

При хронической ВГС-инфекции концентрация РНК ВГС в крови почти не меняется со временем (90). Концентрацию РНК ВГС определяют двумя методами.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Метод основан на амплификации вирусной РНК в присутствии определенного количества стандарта – синтетической РНК. По окончании ПЦР измеряют соотношение амплифицированной вирусной матрицы и стандартных ампликонов. Недавно разработан метод ПЦР в режиме реального времени, у которого много преимуществ – простота, быстрота, более широкий линейный диапазон концентраций РНК ВГС и крайне малый риск контаминации. Сейчас новый метод постепенно заменяет обычные методики ПЦР.

2. Метод разветвленной ДНК

Другой способ количественного определения РНК ВГС – амплификация сигнала. При этом выделенный из вириона вирусный геном гибридизуется в растворе с соответствующими зондами. Получившиеся гибридные молекулы иммобилизуются в лунках микропланшетов. Дополнительные зонды связывают вирусную РНК с молекулами-усилителями разветвленной ДНК. Амплификация сигнала при гибридизации разветвленной ДНК с олигонуклеотидными зондами, конъюгированными со щелочной фосфатазой, позволяет выявить и определить количество РНК ВГС.

Определение генотипа ВГС (91)

Для определения генотипа ВГС применяются два метода.

- 1 Наиболее распространен метод обратной транскрипции–ПЦР (ОТ-ПЦР), основанный на анализе 5'-нетранслируемой области генома ВГС. Ошибки при определении генотипа редки, но возможны при исследовании генотипа 1 и некоторых изолятов генотипа 4; при определении подтипа ошибки происходят в 15–20% случаев. Это обусловлено высокой консервативностью нуклеотидной последовательности данной области генома.
- 2 Генотип ВГС можно также определить, выявляя типоспецифические антитела. При разработке методик конкурентного ИФА (Murex HCV EIA) и иммуноблоттинга (RIBA, Chiron Corp) было использовано несколько антигенных детерминант, выявленных в составе белка NS4 и белков нуклеокапсида ВГС.

Показано, что точность определения антител к ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов снижена. Кроме того, отмечены случаи сероконверсии в период ВААРТ (скорее всего, вследствие восстановления иммунитета). Однако методы ИФА последнего поколения используют сразу несколько антигенов ВГС и характеризуются высокой чувствительностью определения антител к ВГС у этой группы пациентов. Недавно в образцах сыворотки крови, взятых у 559 ВИЧ-инфицированных ПИН и у 944 ПИН без ВИЧ-инфекции, выявляли антитела к ВГС с помощью метода ИФА третьего поколения и РНК ВГС с помощью одного из общепринятых методов. Антитела к ВГС были обнаружены у 547 (97,8%) ВИЧ-инфицированных, и только у одного ВИЧ-инфицированного без антител к ВГС была найдена РНК ВГС (27, 28). Сходные данные были получены при исследовании пациентов без ВИЧ-инфекции. Таким образом, новейшие методы определения антител к ВГС позволяют получать достаточно надежные результаты у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ.

Приложение 2. Биохимические методы оценки фиброза печени

Таблица 13. Первые сообщения, касающиеся основных биохимических методов оценки фиброза печени										
	Число пациентов	Сывороточные маркеры	Выраженный фиброз	ППХК ^а (95% ДИ)	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР ^б	ПЦОР ^в	Примечания
Непрямые методы										
Wai et al. (92)	192	Отношение активности АсАТ к числу тромбоцитов	≥3 по системе Исхака	0.88 (0.80–0.96)	≤ 1.5	41%	95%	88%	64%	Простой метод; точно предсказывает выраженный фиброз и цирроз
Forns et al. (93)	476	Индекс Форнса (возраст, активность ГГТ, холестерин, число тромбоцитов)	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.86	<4.2	94%	51%	40%	96%	Незначительный фиброз выявляет примерно в половине случаев; уровень холестерина позволяет учесть влияние вмешивающихся факторов
Zioli et al. (94)	327	FibroScan™ (УЗ-эластография печени)	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.79 (0.73–0.84)	>8.7	56%	91%	88%	56%	Хорошо выявляет цирроз; достоинство метода – непрерывность значений
Imbert-Bismut et al. (95)	134	FibroTest™ (α2-макроглобулины, α2-глобулины, γ-глобулины, аполипопротеин А1, общий билирубин, ГГТ)		0.87 (стандартное отклонение 0,34)	0.30	87%	59%	63%	85%	Ложноположительные результаты при воспалении и гемолизе; тест подтвержден на большой выборке
Castera et al. (96)	183	Комбинация FibroScan™ и FibroTest™	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.88 (0.82–0.92)		Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Сочетание методов повышает эффективность диагностики
Прямые методы										
Patel et al. (97)	402	Fibrospect (гиалуриновая кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, α ₂ -макроглобулин)	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.831	0.36	77%	73%	74%	76%	На всех стадиях отсутствует неопределенный результат
Kelleher et al. (98)	95	Индекс SHASTA (гиалуриновая кислота, альбумин, АсАТ)	≥3 по системе Исхака	0.87	0.30	88%	72%	55%	94%	Выявляет ранние стадии фиброза у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ
Rosenberg et al. (99)	1021	ELF (пропептид коллагена III типа, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, гиалуриновая кислота)	3 или 4 по системе Шейера	0.80 (0.76–0.85)	0.102	90.5%	41%	99%	92%	Одобен для диагностики заболеваний различной этиологии; высокая воспроизводимость, возможность автоматизации

^а ППХК - Площадь под характеристической кривой; ^б ПЦПР - Прогностическая ценность положительного результата; ^в ПЦОР - Прогностическая ценность отрицательного результата.

Приложение 3. Опросники для выявления злоупотребления алкоголем

Ниже дан краткий обзор самых распространенных опросников для выявления пристрастия к алкоголю.

Опросник CAGE

Название опросника (*100*) составлено из первые букв английских ключевых слов четырех следующих вопросов (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener):

1. Вы когда-либо чувствовали, что вам необходимо меньше (Cut down) пить? (да/нет)
2. Вас раздражают (Annoyed) люди, которые осуждают ваше пристрастие к спиртному? (да/нет)
3. Вы когда-нибудь испытывали чувство вины (Guilty) по поводу вашего пристрастия к алкоголю? (да/нет)
4. У вас когда-нибудь возникало желание выпить с утра, как только вы проснулись (Eye-opener), чтобы привести в порядок нервы и взбодриться? (да/нет):

Оценка ответов: 0 баллов (нет) или 1 балл (да); более высокий балл указывает на проблемы с алкоголем. Общая сумма 2 балла или больше означает клинически значимое злоупотребление алкоголем.

Опросник AUDIT

Опросник AUDIT (*101*) был разработан как простой метод скрининга злоупотребления алкоголем, алкогольной зависимости и вредных последствий алкоголизма (см. табл. 14 ниже). Достоинства этого опросника:

- международная стандартизация (единственный опросник, который используется для скрининга, разработанный для международного применения);
- позволяет определить опасные и вредные последствия злоупотребления алкоголем, а также возможную зависимость от алкоголя;
- краткий, быстрый и универсальный тест;
- предназначен для работников первичной медицинской помощи;
- нацелен на оценку употребления алкоголя за последнее время.

Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном злоупотреблении алкоголем. Результат 13 баллов и выше, скорее всего, означает, что употребление алкоголя наносит вред здоровью.

Таблица 14.		Опросник AUDIT		
1. Как часто вы употребляете спиртные напитки?				
(0) Никогда	(1) Раз в месяц или реже	(2) 2–4 раза в месяц	(3) 2–3 раза в неделю	(4) 4 раза в неделю или чаще
2. Сколько стандартных порций алкоголя вы обычно употребляете в те дни, когда пьете спиртные напитки?				
(0) 1 or 2	(1) 3 или 4	(2) 5 или 6	(3) 7 - 9	(4) 10 или более
3. Как часто вы употребляете 6 или более стандартных порций алкоголя?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
4. Как часто за последний год вы, начав пить, не могли остановиться?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
5. Как часто за последний год вы не выполняли свои обязанности из-за употребления спиртных напитков?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
6. Как часто за последний год вам требовалось опохмелиться утром, чтобы прийти в себя после приема спиртных напитков накануне вечером?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
7. Как часто за последний год вы испытывали чувство вины или угрызения совести из-за своего пьянства?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
8. Как часто за последний год вы не могли вспомнить, что происходило накануне вечером, из-за того, что были пьяны?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
9. Пострадал ли кто-нибудь или вы сами в результате вашего пьянства?				
(0) Нет	(2) Да, но не за последний год		(4) Да, за последний год	
10. Ваши родные, друзья, врачи или другие медицинские работники были обеспокоены тем, что вы пьете и предлагали вам бросить пить?				
(0) Нет	(2) Да, но не за последний год		(4) Да, за последний год	

Источник: Baber et al., 2001 (101).

Приложение 4. Ведение больных с терминальной стадией заболевания печени

Гепатоклеточная карцинома

Поскольку продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в развитых странах, где имеется доступ к ВААРТ, возросла, то у тех, кто в прежнее время умер бы от осложнений СПИДа, может развиваться ГКК. Предполагается, что клиническая значимость этой проблемы в популяциях ВИЧ-инфицированных будет расти (76, 102-104).

Ранняя диагностика ГКК особенно важна у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, поскольку у них опухоль прогрессирует быстрее и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции неизлечима (59). Следовательно, решающее значение приобретает профилактика ГКК.

2000 г. Европейская гепатологическая ассоциация (EASL) разработала рекомендации по ведению пациентов с ГКК (в настоящее время они перерабатываются) (105). Однако с учетом больших различий в эпидемиологии этого заболевания и доступности лечения в разных географических регионах универсальная применимость таких рекомендаций кажется проблематичной. Рекомендации по лечению ГКК у ВИЧ-инфицированных пациентов не разработаны.

Ранняя диагностика

В рекомендациях Европейской гепатологической ассоциации от 2000 г. указаны критерии отбора пациентов и периодичность обследований (105). Если есть возможность трансплантации печени, пациентов с циррозом обследуют каждые 6 месяцев. Такой интервал скрининга установлен для того, чтобы выявлять опухоли, не превышающие 3 см в диаметре. При тревожных результатах обследования пациента направляют в специализированный центр для диагностики и определения стадии заболевания.

Скрининг пациентов с циррозом для выявления ГКК обычно заключается в проведении УЗИ и измерении уровня α -фетопротейна с интервалом в 6 месяцев. Уровень α -фетопротейна >400 нг/мл подтверждает диагноз ГКК.

Лечение

Лечение ГКК подразделяют на радикальное и паллиативное (77, 105). Радикальное лечение включает:

- хирургическое удаление опухоли;
- трансплантацию печени;
- эмболизацию печеночной артерии;
- чрескожную инъекцию этанола при небольших опухолях, которые не предполагается удалять хирургическим путем; в рандомизированных контролируемых испытаниях и в одном мета-анализе продемонстрировано некоторое увеличение выживаемости после химиоэмболизации.

Чаще всего хирургическое удаление опухоли и трансплантация печени невозможны из-за цирроза или поздней стадии ГКК на момент постановки диагноза.

Ранняя стадия ГКК

Ранней стадией ГКК считается одиночная опухоль диаметром <5 см или до трех опухолей диаметром <3 см каждая при сохранной функции печени (4, 8). В отсутствие ВИЧ-инфекции возможно успешное радикальное лечение, хотя его эффективность и последующая выживаемость варьируют. При хирургическом удалении опухоли и трансплантации печени в 60-70% случаев достигается пятилетняя выживаемость. Однако частота рецидивов достигает 50% через 3 года и 70% через 5 лет.

Чрескожная инъекция этанола примерно в 80% случаев приводит к полному разрушению опухоли, если ее размеры не превышают 3 см. При крупных или множественных опухолях эффективность метода ниже (105).

Поздняя стадия ГКК

Примерно у половины пациентов диагноз ГКК устанавливают на поздней стадии заболевания (77, 105). В этих случаях обычно назначают паллиативное (местное или общее) лечение (4). Единственный метод паллиативного лечения, который повышает выживаемость (при условии тщательного отбора пациентов), – химиоэмболизация печеночной артерии.

Профилактика и рецидивы

У ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, имеются такие дополнительные факторы риска развития ГКК, как злоупотребление алкоголем и сопутствующий гепатит В. ВИЧ-инфицированным пациентам настоятельно рекомендуется вакцинация против гепатита В. При обнаружении у ВИЧ-инфицированных хронического гепатита С последний необходимо лечить комбинацией ИНФ с рибавирином.

Ортопическая трансплантация печени (ОТП)

При терминальной стадии гепатита единственным методом лечения остается ОТП. Данные, накопленные за последние 5 лет в Северной Америке и Европе, свидетельствуют о том, что 3-летняя выживаемость у отобранных ВИЧ-инфицированных реципиентов печени сходна с таковой у реципиентов без ВИЧ-инфекции (107–110). Следовательно, сама по себе ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к трансплантации печени.

Поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов выживаемость при ТСЗП ниже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции, решать, возможна ли ОТП, следует при появлении первых признаков печеночной недостаточности. Современные критерии отбора ВИЧ-инфицированных пациентов для трансплантации печени:

- отсутствие в анамнезе связанных с ВИЧ-инфекцией новообразований или оппортунистических инфекций, за исключением инфекций, которые можно предупредить и успешно лечить (например, ТБ, кандидоз или пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*);
- число лимфоцитов CD4 >100/мкл;
- концентрация РНК ВИЧ в плазме снижается под влиянием АРТ.

Потребители наркотиков должны на протяжении 2 лет перед ОТП воздерживаться от употребления героина и кокаина, однако при лечении героиновой зависимости метадоном трансплантацию можно проводить.

Основные осложнения после трансплантации связаны с фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями между АРВ-препаратами и иммуносупрессорами, а также с рецидивами гепатита С, который является одной из главных причин смертности после трансплантации. Данных по применению ПЕГ-ИНФ и рибавирина в этой популяции очень мало.

Выживаемость	Трехлетняя выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее, перенесших трансплантацию печени в период до появления ВААРТ и после этого		
	До ВААРТ (до 1996 г.)		После появления ВААРТ (1996–2004 гг.)
	ВИЧ-инфицированные пациенты (n = 32)	ВИЧ-инфицированные пациенты (n = 24)	Пациенты без ВИЧ- инфекции (UNOS)* (n=5225)
Один год	69%	87%	87%
Два года	56%	73%	82%
Три года	44%	73%	79%

* Объединенная сеть по распределению донорских органов

Источник: Tzakis et al., 1990; Miró et al., 1990; Ragni et al., 2003 (108–110).

Приложение 5. Направления исследований и новые методы лечения

Эпидемиология

Необходимы исследования, посвященные эпидемиологии и социальным последствиям коинфекции ВГС и ВИЧ, с особым вниманием к группам риска.

Лечение ВИЧ-инфекции

Нужно установить, в какой момент лучше всего начинать АРТ при коинфекции ВИЧ/ВГС.

Патофизиология и лечение гепатита С

- Необходимо подтвердить пригодность неинвазивных методов для оценки прогрессирования поражения печени.
- Настоятельно требуются длительные наблюдения за пациентами с УВО и без него, чтобы выявить поздние рецидивы гепатита, определить длительность гистологического улучшения и влияние на такие клинически значимые исходы, как печеночная недостаточность, ГКК и смерть.
- Актуальны исследования по патофизиологии гепатита С, включающие изучение внепеченочных резервуаров вируса и иммунного ответа на ВГС-инфекцию.

Совершенствование тактики лечения

Необходимо также изучить следующие вопросы:

- повышение эффективности существующих методов лечения (например, увеличение доз рибавирина и ПЕГ-ИНФ);
- определение оптимальной продолжительности лечения;
- определение ценности поддерживающей терапии;
- разработка оптимальной тактики лечения, замедляющей прогрессирование заболевания.

Повышение дозы рибавирина

Нужно установить оптимальную дозу рибавирина при лечении гепатита С, вызванного генотипом 1, и выяснить, приносит ли пользу увеличение продолжительности лечения. Оптимальная доза рибавирина пока не установлена. Возможно, что при увеличении дозы возрастет и частота УВО. В большинстве опубликованных исследований, посвященных лечению пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, для того чтобы избежать развития анемии, назначали рибавирин в дозе 800 мг. При ВИЧ-инфекции, особенно на фоне приема зидовудина, анемия наблюдается очень часто. Однако в отсутствие ВИЧ-инфекции при гепатите С, вызванным генотипом 1, назначение рибавирина в дозе 1 г (при массе тела ≤ 75 кг) и 1,2 г (при массе тела >75 кг) чаще приводит к достижению УВО, чем назначение рибавирина в дозе 800 мг (49). Возможно, в новых схемах лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов также стоит увеличить дозу рибавирина. Важно отметить, что в исследовании, проведенном в университете Барселоны (5), при назначении рибавирина по схеме 800 мг в сутки при массе тела <60 кг, 1 г в сутки при массе тела 60–75 кг и 1,2 г в сутки при массе тела >75 кг пациенты хорошо переносили высокие дозы препарата.

Повышение дозы ИНФ

Возможно, использование более высоких доз ИНФ повысит частоту УВО, но у ВИЧ-инфицированных пациентов подобных исследований не проводили.

Продолжительность лечения

Нужно изучить эффективность более короткого курса лечения гепатита С, вызванного генотипами ВГС 2 и 3.

У не инфицированных ВИЧ пациентов с ВГС-инфекцией, вызванной генотипами 2 или 3, частота достижения УВО при длительности лечения 48 и 24 недели одинакова. Однако подобные исследования с участием людей, живущих с ВИЧ не проводились (5). Таким образом, у таких пациентов, прежде чем рекомендовать сокращение продолжительности лечения, следует изучить другие схемы приема препаратов. С другой стороны, при ВГС 1 и высокой вирусной нагрузке ВГС было бы полезно оценить пользу от более длительного курса лечения.

Поддерживающая терапия ИНФ

Настоятельно рекомендуется исследовать применение поддерживающей терапии ИНФ (в том числе установить оптимальную дозу препарата и продолжительность лечения) на поздних стадиях гепатита С, а также в отсутствие УВО.

Цель поддерживающей терапии – не достижение УВО, а снижение частоты развития ТСЗП. Основой для такого подхода послужили приведенные выше данные о гистологическом ответе, полученные в исследовании ACTG 5071 (4). Подобные исследования проводят сейчас как у ВИЧ-инфицированных пациентов (исследование SLAM-C - Долговременная супрессивная антивирусная терапия у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС), так и у пациентов без ВИЧ-инфекции (исследование HALT-C - Испытание долговременной терапии гепатита С с целью борьбы с циррозом), но пока вопрос остается открытым.

Острая ВГС-инфекция

Необходимо разработать оптимальную тактику лечения острой ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Новые методы лечения

Существующие методы лечения ВГС-инфекции недостаточно эффективны, плохо переносятся и не обеспечивают нужного качества жизни, поэтому необходима разработка новых, более совершенных препаратов.

Во II и III фазу клинических испытаний новых препаратов следует включать прежде всего пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, поскольку в этой популяции вирусные гепатиты прогрессируют быстрее.

Сейчас изучаются многие соединения, пригодные для использования в качестве противовирусных препаратов. В число препаратов, которые уже проходят II фазу клинических испытаний (III) включены:

- Вирамидин (Valeant) – предшественник рибавирина, который, как подтвердила II фаза клинических испытаний, гораздо реже вызывает анемию. При этом по частоте УВО вирамидин не уступал рибавирину. Сейчас проводится III фаза клинических испытаний препарата.
- Альбуферон-альфа (Albuzeron-alfa™, Human Genome Sciences) – химерный белок, состоящий из альбумина и ИНФ. Период полувыведения препарата из организма продолжительнее, чем у ИНФ.
- Интерлейкин-2 (ИЛ-2). Исследовали способность этого препарата усиливать антительный иммунный ответ на ВГС-инфекцию и повышать эффективность лечения. Однако в предварительном исследовании с участием пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС доказательств эффективности применения ИЛ-2 не получено, но при этом выявлена высокая токсичность препарата (10).
- Валопицитабин, или NM283 (Idenix). Ингибирует полимеразу ВГС, проходит II фазу испытаний; его применение в умеренной степени снижало концентрацию РНК ВГС.
- VX 950 (Vertex) – ингибитор протеазы ВГС, в настоящее время проходит клинические испытания.

Основное направление разработки новых препаратов для лечения ВГС-инфекции – это поиск антивирусных соединений прямого действия, непосредственно подавляющих активность основных вирусных ферментов. Теоретически все ферменты ВГС могут служить мишенями для лекарственных средств, но наибольший интерес вызывают сериновая протеаза NS3-4A и РНК-полимераза NS5B. Разрабатывается ряд конкурентных ингибиторов протеазы NS3, а также нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов РНК-полимеразы NS5B. Эффективность ингибиторов этих ферментов, продемонстрированная в недавних предварительных клинических испытаниях, оправдала усилия по поиску подходящих белков-мишеней и привела к возрождению интереса к этой области исследований (112).

Таблица 16. Некоторые новые препараты для лечения гепатита С				
Препарат	Фармацевтическая компания	Фаза испытаний	Мишень	Механизм действия
BILN 2061 (Цилупревир)	Boehringer-Ingelheim	II ^a	Протеаза NS3-4A	Ингибитор сериновой протеазы
VX-950	Vertex/Mitsubishi	Ib	Протеаза NS3-4A	Обратимый ковалентный ингибитор сериновой протеазы
NM283 (Валопицитабин)	Idenix/Novartis	II	Полимераза NS5B	Нуклеозидный аналог (блокирует репликацию)
ЛТК-103	Japan Tobacco	II	Полимераза NS5B	Ненуклеозидный аллостерический ингибитор
HCV-796	ViroPharma/Wyeth	Ia	Полимераза NS5B	Ненуклеозидный аллостерический ингибитор
Препараты, мишенями для которых служат клетки макроорганизма/иммуномодуляторы				
Актилон (СрG-10101)	Coley Pharmaceutical Group	Ib	Toll-подобный рецептор 9	Иммуномодулятор
ANA245 (Исаторибин)	Anadys Pharmaceuticals	Ib	Toll-подобный рецептор 7	Иммуномодулятор
ANA975	Anadys Pharmaceuticals	Ia	Toll-подобный рецептор 7	Иммуномодулятор (предшественник ANA245)

^a Разработка прекращена из-за кардиотоксичности препарата у обезьян.

Источник: Nunes et al. (42)

Библиография

1. Salmon-Ceron D et al. Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: roles of hepatitis C and B viruses and alcohol. *Journal of Hepatology*, 2005, 42: 799–805.
2. Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292:2839–2848.
3. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:438–450.
4. Chung RT et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:451–459.
5. Laguno M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfecting patients. *AIDS*, 2004, 18:F27–F36.
6. Rockstroh JK et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 15, 192(6):992–1002.
7. Rockstroh JK et al. F12/4: influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EUROSIDA Cohort. *Ninth European AIDS Conference (EACS): 1st EACS Resistance and Pharmacology Workshop, Warsaw, 25–29 October 2003*.
8. Sherman KE et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:414–415.
9. Salmon-Ceron et al. Hospitalized HIV-HCV coinfecting patients. A French national survey made in June 2001. *Medecine et maladies infectieuses*, 2003, 33:78–83.
10. Saillour F et al. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with HIV infection in Aquitaine. *BMJ*, 1996, 313:461–464.
11. Hayashi PH et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Medical Virology*, 1991, 33: 177–180.
12. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clinical Liver Disease*, 2003, 7(1):179–194.
13. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S6–S9.
14. Quaglio GL et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10(5):394–400.
15. D'Oliveira A Jr et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992–2002. *Journal of Viral Hepatitis*, 2005, 12(3):330–332.
16. Chaix M-L et al. Homosexually transmitted HCV acute infection related to a clustered genotype 4 HCV in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. In: *Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, 22–25 February 2005 (Abstract 122).
17. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Interfamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *Journal of Viral Hepatology*, 2000, 7(2):93–103.
18. Jager J et al., eds. *Hepatitis C and injecting drug use: impact, costs and policy options*. Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2004 (EMCDDA Monographs).
19. Franciscus A. HCV Genotype and quasi-species. *HCSFACT Sheet*. Hepatitis C Support Project, 2006 (http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype_FS.pdf, accessed 28 February 2006).
20. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(5):517–524.
21. Zeuzem S et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(2 Suppl.):3–10.
22. Salmon D et al. Therapeutic management of hepatitis and HIV infection in coinfecting patients: results of a survey performed before the 2005 Consensus Conference. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1): S2–S5.
23. Poynard T et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:257–265.
24. Grebely J et al. Effect of HIV coinfection on spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) in the downtown Eastside of Vancouver. *3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24–27 July, 2005* (Abstract No. TuPe1.1C18).

25. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S28–S34.
26. Benhamou Y et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*, 1999, 30:1054–1058.
27. Fornis X, Costa J. HCV virological assessment. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S40–S43.
28. Thio CL et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38(2):575–577.
29. Van Asten L, Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS*, 2004, 18(17):2319–2324.
30. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Safety*, 2005, 28(1):53–66.
31. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36(5 Suppl. 1):S65–S73.
32. Thomas D. Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(Suppl. 1):S40–S43.
33. Fried MW et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(13):975–982.
34. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351(5):438–450.
35. Leruez-Ville M et al. Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay: effectiveness and limits. *Journal of Medical Virology*, 1998, 55(1):18–23.
36. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646–649.
37. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344(7):495–500.
38. Friedman SL. Score Metavir Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *American Journal of Medicine*, 1999, 107(6B):27S–30S.
39. Kelleher TB, Afdha NL. Assessment of liver fibrosis in coinfecting patients. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S126–S131.
40. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 4(5):538–544.
41. Ce Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2):175–179.
42. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(5):538–544.
43. Alberti A et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Coinfecting Patients. *Journal of Hepatology*, 2005, 42(5):615–624.
44. Hassan MM. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36:1206–1213.
45. Samet JH et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antiviral Therapy*, 2005, 10(1):83–93.
46. European STD Guidelines. *International Journal of STD & AIDS*, 2001, 12(10) Supplement 3.
47. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005, 192(11):1880–1889.
48. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980, 52(1):99–112.
49. Hadziyannis SJ et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140(5):346–355.
50. Marrache F et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis or cirrhosis. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(4):421–428.
51. Vogel M et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(2):207–211.

52. Sulkowski MS. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfected persons. *Journal of hepatology*, 2006, 44(Suppl.):S49-S55 (<http://www.jhep-elsevier.com/article/PI-S49-S55>), accessed 30 March 2006).
53. Perez-Olmeda M et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*, 2003, 17(7):1023-1028.
54. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach: 2003 revision*. Geneva, World Health Organization, 2004.
55. Patel SM et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 35(2):120-125.
56. Moreno A et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV-HCV coinfecting patients receiving didanosine. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:133-138.
57. Salmon-Ceron D et al. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *The Lancet*, 2001, 357:1803.
58. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV-HCV coinfection. *The Lancet* 2001, 357:280-281.
59. Mauss S. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*, 2004, 18(13):F21-25.
60. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12:1256.
61. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283:74-80.
62. Wit FW et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186:23-31.
63. Aceti A et al. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:41-48.
64. Torti C et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV coinfecting patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infectious Diseases*, 2005, 5:58.
65. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetic in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40:174-181.
66. Salmon D, Taburet AM. Antiretroviral agents in HIV-infected patients with cirrhosis. Actuality on HIV in 2005. *La Presse medicale*, 2005, 34, 10(Suppl. 1):S451-S52, 45.
67. Regazzi M et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfecting subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49(2):643-649.
68. Arribas JR et al. Lopinavir/Ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(3):280-287.
69. Veronese L et al. Single-dose pharmacokinetics of Amprenavir, a human Immunodeficiency Virus Type 1 protease inhibitor in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 821-826.
70. Dominguez S et al. The HEPADOSE Study: evaluation of protease inhibitors and non-nucleoside analogue plasma concentrations in HIV/HCV and HIV-infected patients. *3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio Janeiro, 24-27 July 2005* (Abstract No. WePp0305; <http://www.aegis.com/conferences/IASHIVPT/2005/WePp0305.pdf>, accessed 28 February 2006).
71. Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15(Suppl.E):156-163.
72. Sulkowski MS et al. Epoetin alfa once weekly improves anaemia in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(4):504-506.
73. European Medicine Agency. Dosage adjustment of ribavirin Rebetol. London, 2006 (www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/H-246-PI-en.pdf, accessed 28 February 2006).

74. European Medicine Agency. Dosage adjustment interferon Pegasys and Viraferon Peg. London, 2006 (<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/pegasys/H-395-PI-en.pdf> and <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Viraferonpeg/H-329-PI-en.pdf>, accessed 28 February 2006).
75. Moncoucy X et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology and Clinical Biology*, 2005, 29(4):339–345.
76. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):1–9.
77. Hoofnagle JH. Hepatocellular carcinoma: summary and recommendations. *Gastroenterology*, 2004, 127:S319–S323.
78. Samonakis DN et al. Management of portal hypertension. *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80(949):634–641.
79. Vogt MW et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science*, 1987, 235:1376–1379.
80. Sim SM et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1998, 14:1661–1667.
81. Salmon-Ceron D et al. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:1295–1304.
82. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1): S119–S125.
83. Baba M et al. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2', 3'- dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987, 31:1613–1617.
84. Hoggard PG, et al. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:1231–1236.
85. Balzarini J et al. Mechanisms of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266:21:509–514.
86. Harvie P et al. Ribavirin potentiates the efficacy and toxicity of 2',3'-dideoxyinosine in the murine acquired immunodeficiency syndrome model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996, 279:1009–1017.
87. Japour AJ et al. A phase-1 study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination of didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1996, 13:235–246.
88. Ungo JR et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157(6 Pt 1):1871–1876.
89. Yee D et al. Incidence of serious side-effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167(11):1472–1477.
90. Hollingsworth RC et al. Serum HCV RNA levels assessed by quantitative NASBA: stability of viral load over time, and lack of correlation with liver disease. The Trent HCV Study Group. *Journal of Hepatology*, 1996, 25(3):301–306.
91. Forns X, Bukh J. Methods for determining the hepatitis C virus genotype. *Viral Hepatitis Reviews*, 1998, 4:1–19.
92. Wai CT et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38(2):518–526.
93. Forns X et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1):986–992.
94. Zioli M et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005, 41(1):48–54.
95. Imbert-Bismut F et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*, 2001, 357(9262):1069–1075.
96. Castera L et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, 128(2):343–350.
97. Patel K et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*, 2004, 41(6):935–942.

98. Kelleher TB et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(1):78–84.
99. Rosenberg WM et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 2004, 127(6):1704–1713.
100. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *JAMA, Journal of the American Medical Association*, 1984, 252:1905–1907.
101. Babor TF et al. *AUDIT, the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care* (2nd ed.). Geneva, World Health Organization, 2001 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf, accessed 29 March 2006).
102. Smukler AJ, Ratner L. Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Current Opinion in Oncology*, 2002, 14:538–542.
103. Garcia-Samaniego J et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2001, 96:179–183.
104. Davila JA et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, 2004, 127:1372–1380.
105. Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*, 2001, 3:421–430.
106. Daniele B et al. alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127:S108–S112.
107. Samuel D et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(1):3–6.
108. Tzakis AG et al. Transplantation in HIV + patients. *Transplantation*, 1990, 49:354–358.
109. Miro JM et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain: March 2005. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, 2005, 23(6):353–362.
110. Ragni MV et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(10):1412–1420.
111. Bhopale GM, Nanda RK. Emerging drugs for chronic hepatitis C. *Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2005, 32(3):146–153.
112. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*, 2005, 436(18):953–960.



ЕВРОПА

7 Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Эпидемиология и естественное течение гепатита В.....	309
1. Распространенность хронического гепатита В.....	309
2. Пути передачи и факторы риска.....	309
3. Генотипы вируса.....	310
4. Эпидемиология ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	310
5. Естественное течение гепатита В.....	310
5.1. Осложнения хронического гепатита В.....	310
5.2. Эволюционные фазы хронической ВГВ-инфекции.....	311
6. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГВ-инфекции.....	312
6.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГВ-инфекции.....	312
6.2. Влияние ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции.....	313
II. Выявление ВГВ и ВИЧ.....	314
1. Оценка риска инфицирования ВГВ и диагностика гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	314
1.1. Первичная лабораторная оценка ВГВ-статуса.....	314
1.2. Оценка тяжести гепатита В.....	314
1.2.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени.....	314
1.2.2. Активность АлАТ.....	315
1.2.3. Определение HBeAg.....	315
1.2.4. Концентрация ДНК ВГВ.....	315
1.2.5. УЗИ и другие исследования.....	316
1.2.6. Гистологическое исследование.....	316
1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени.....	317
2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний.....	318
2.1. Психические расстройства.....	318
2.2. Злоупотребление алкоголем.....	318
2.3. Потребление наркотиков.....	318
2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния.....	318
3. Оценка риска ВИЧ-инфекции и диагностика ВИЧ/СПИДа у пациентов с ВГВ-инфекцией.....	319
III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ.....	320
1. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении.....	320
2. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита В.....	320
2.1. Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных, которым не требуется АРТ (дозы и схемы).....	321
2.1.1. ИНФ и ПЕГ-ИНФ.....	321
2.1.2. Адефовир.....	321
2.2. Алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ.....	322
2.2.1. Алгоритм 1.....	322
2.2.2. Алгоритм 2.....	324
2.2.3. Тактика лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ при декомпенсированном циррозе печени.....	325
3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний.....	325
3.1. Рекомендации по лечению гепатита В.....	325

3.1.1. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 200–350/мкл и клиническими симптомами ВИЧ-инфекции.....	325
3.1.2. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл	325
3.1.3. ВИЧ-инфицированные пациенты с клиническими проявлениями цирроза печени.....	325
3.2. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции.....	326
3.2.1. Начало ВААРТ	326
3.2.2. Схемы ВААРТ первого ряда.....	326
3.2.3. Схемы ВААРТ второго ряда.....	327
3.3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, инфицированные устойчивыми к ламивудину штаммами ВГВ	327
4. Наблюдение и оценка эффективности лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ.....	327
4.1. Критерии эффективности лечения гепатита В.....	327
4.1.1. Мониторинг концентрации ДНК ВГВ	327
4.1.2. Мониторинг активности АЛАТ.....	328
4.2. Мониторинг и оценка эффективности АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	328
4.3. Мониторинг приверженности лечению	328
4.4. Тактика при проявлениях гепатотоксичности.....	329
4.4.1. Синдром восстановления иммунитета у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	329
4.4.2. Гепатотоксичность, связанная с приемом лекарственных препаратов.....	329
4.4.3. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хронической ВГВ-инфекции	330

IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях..... 331

Библиография..... 332

I. Эпидемиология и естественное течение гепатита В

1. Распространенность хронического гепатита В

В мире насчитывается примерно 400 млн людей, хронически инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) и около миллиона ежегодно умирают от связанных с ВГВ-инфекцией заболеваний. Распространенность ВГВ среди населения в разных странах колеблется от 0,1 до 20% (1). Такой разброс обусловлен, в основном, разным возрастом, в котором происходит заражение. Риск перехода острой ВГВ-инфекции в хроническое заболевание с возрастом снижается: при перинатальном заражении он составляет 90%, для детей 1–5 лет – 25–50%, для детей старше 5 лет и взрослых – 1–5% (2).

Около 45% населения Земли живет в высоко эндемичных по хронической ВГВ-инфекции регионах, где поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) определяется у $\geq 8\%$ населения, 43% – в умеренно эндемичных (HBsAg определяется у 2–7% населения) и 12% – в низко эндемичных регионах (HBsAg определяется у 0,6–2%). К регионам с умеренной распространенностью относятся Восточная и Южная Европа, а также Российская Федерация, с низкой – Северная и Западная Европа (см.табл. 1).

Таблица 1. Распространенность хронического гепатита В (2)		
Регион	Распространенность носительства ВГВ	Основные пути передачи
Республики Средней Азии, некоторые страны Восточной Европы	Высокая ($\geq 8\%$)	Перинатальный В детстве (горизонтальный)
Страны Западной и Северной Европы	Низкая ($< 2\%$)	Половой При потреблении инъекционных наркотиков
Другие страны	Промежуточная (2–7%)	В раннем детстве (горизонтальный)

2. Пути передачи и факторы риска

ВГВ выявляется в крови и других биологических жидкостях (сперме, слюне, отделяемом носоглотки) и может передаваться половым путем либо при контакте с зараженной кровью или другими биологическими жидкостями. К четырем основным путям передачи относятся:

- половой;
- от матери ребенку во время родов;
- парентеральный (кровь–кровь);
- при контакте с другими инфицированными биологическими жидкостями.

Самый распространенный путь передачи ВГВ в мире – перинатальный. Если беременная женщины является носителем HBsAg (и, кроме того, HBeAg), риск заражения новорожденного и формирования у него носительства ВГВ составляет 90%. Каждый четвертый из зараженных перинатально детей впоследствии умирает от хронического заболевания печени или гепатоклеточной карциномы (ГКК) (2). Среди других факторов риска передачи ВГВ следует отметить:

- переливание крови и/или продуктов крови;
- потребление инъекционных наркотиков, татуировки, другие манипуляции, связанные с повреждением кожи;
- незащищенные проникающие половые контакты, особенно анальные и вагинальные;
- трансплантация органов;

- работа в медицинских учреждениях;
- гемодиализ.

В странах с низкой распространенностью ВГВ-инфекции заболевание чаще всего встречается среди подростков и молодежи. В этих группах ВГВ-инфекция обычно передается половым путем и при потреблении инъекционных наркотиков (2).

3. Генотипы вируса

Известно семь основных генотипов ВГВ (А–G). В Европе чаще встречаются генотипы А и D. У пациентов, инфицированных этими генотипами ВГВ, наблюдается сходная частота сероконверсии по HBeAg и регистрируются сходные показатели заболеваемости и смертности, связанные с поражениями печени. Однако при инфицировании ВГВ генотипа А (сероконверсия по HBeAg) чаще наблюдается стойкая биохимическая и вирусологическая ремиссия заболевания, чем при заражении ВГВ генотипа D (3). Не обнаружено зависимости эффективности лечения пациентов ламивудином и адефовиrom от генотипа ВГВ, как это было установлено для интерферона (ИНФ).

4. Эпидемиология ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

ВГВ и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) имеют общие пути передачи и сходные эндемичные регионы, однако контагиозность ВГВ примерно в 100 раз выше. В связи с этим более чем у 70% ВИЧ-инфицированных лиц обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной ВГВ-инфекции (2, 4). У мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), частота коинфекции ВГВ/ВИЧ выше, чем у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) или гетеросексуалов (5). Риск хронического гепатита В выше у ВИЧ-инфицированных, а также при врожденном или приобретенном иммунодефиците, вызванном лимфопролиферативными заболеваниями, иммуносупрессивной терапией или поддерживающим гемодиализом. Связанные с ВГВ-инфекцией заболевания печени, в том числе цирроз и его осложнения, у ВИЧ-инфицированных пациентов протекают тяжелее (6).

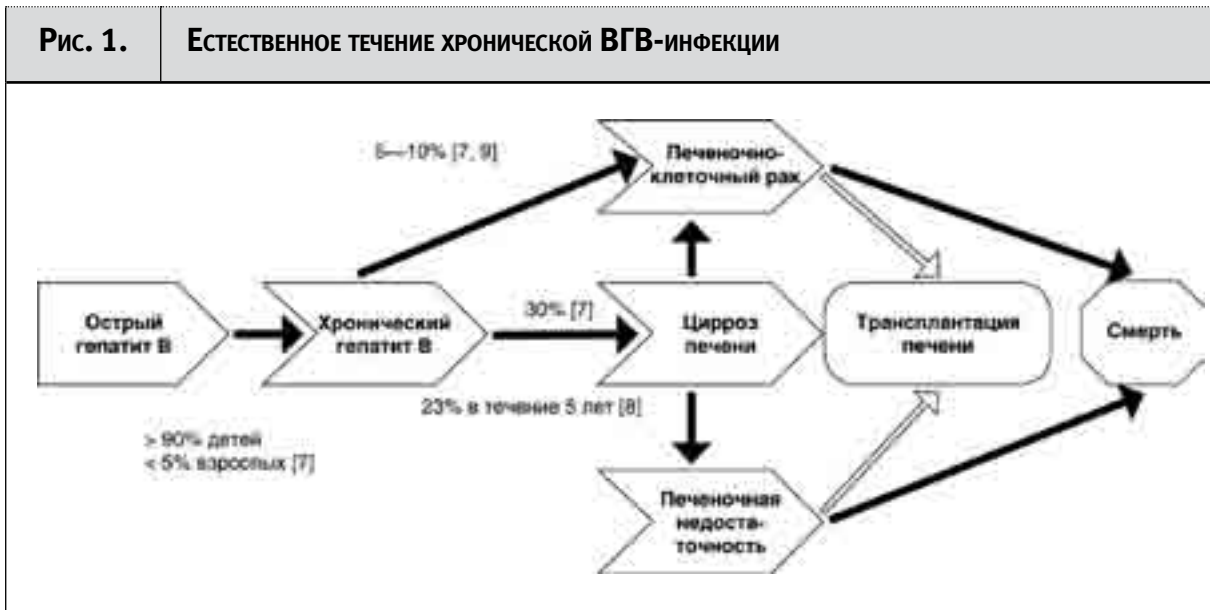
5. Естественное течение гепатита В

У 90–95% взрослых в результате острой ВГВ-инфекции формируется клеточный иммунный ответ на широкий спектр антигенов возбудителя. Это приводит к элиминации вируса и выработке защитных антител к HBeAg. Менее чем у 1% взрослых развивается молниеносный гепатит, у оставшихся 5–10% – хроническая ВГВ-инфекция (2).

5.1. Осложнения хронического гепатита В

У 30% пациентов с активным хроническим гепатитом В в среднем через 30 лет развивается цирроз печени. Примерно у каждого четвертого пациента с циррозом печени, обусловленным гепатитом В, в течение 5 лет развивается печеночная недостаточность, еще у 5–10% – рак печени. В отсутствие лечения около 15% больных циррозом печени умирают в течение 5 лет (см.рис. 1).

Рис. 1. Естественное течение хронической ВГВ-инфекции

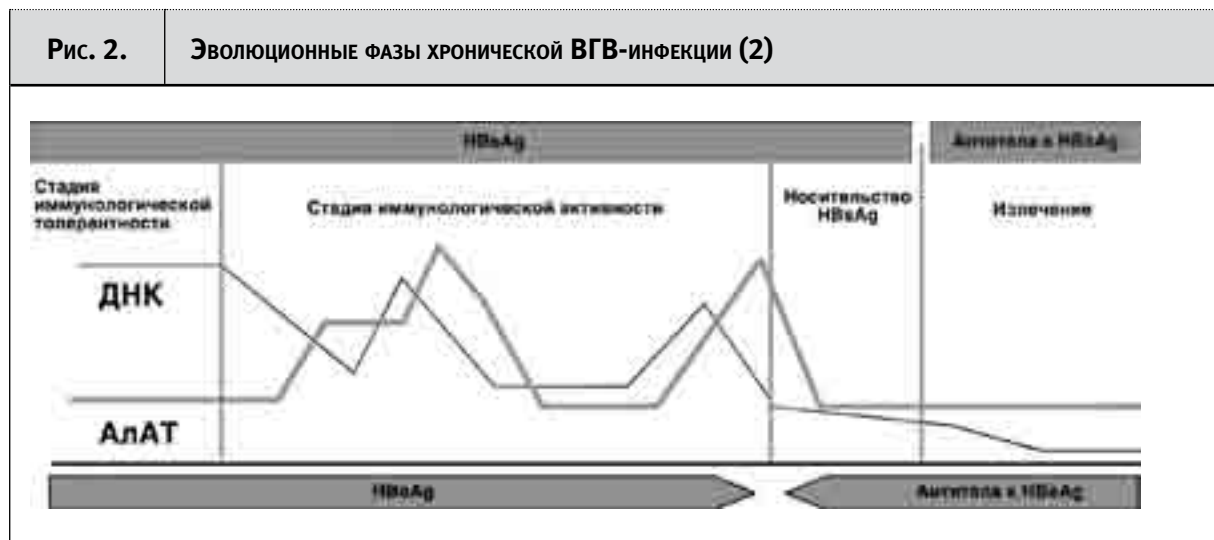


У части пациентов с хроническим гепатитом В развивается ГКК. Риск возникновения ГКК повышен у взрослых мужчин с циррозом печени, заразившихся гепатитом В в раннем детстве. В 60–90% случаев ГКК развивается на фоне цирроза печени, но только у 5% больных циррозом возникает злокачественная опухоль. До 80% случаев злокачественных поражений печени в мире связаны с ВГВ. Без лечения (хирургическое, лучевая терапия, химиотерапия, чрескожная деструкция опухоли этанолом) медиана продолжительности жизни пациентов с ГКК составляет менее 3 месяцев (2).

5.2. Эволюционные фазы хронической ВГВ-инфекции

Хроническая ВГВ-инфекция, как правило, продолжается многие годы и проходит за это время несколько фаз (см.рис. 2 ниже) (2).

- Фаза иммунологической толерантности. Наблюдается у молодых лиц, у которых определяется HBeAg и высокая концентрация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ (2×10^4 – 2×10^8 МЕ/мл), а активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) постоянно в норме.
- Фаза иммунологической активности. Хронический гепатит В, при котором HBeAg может, как определяться, так и не определяться, концентрация ДНК ВГВ умеренная (2×10^3 – 2×10^7 МЕ/мл) при постоянно повышенной активности АлАТ. Временами отмечаются клинические проявления заболевания.
- Нерепликативная фаза соответствует неактивному носительству HBsAg. Оно возникает после спонтанного или обусловленного лечением исчезновения HBeAg и появления антител к нему (сероконверсия по HBeAg). Концентрация ДНК ВГВ обычно $< 2 \times 10^3$ МЕ/мл (часто вообще не определяется), активность АлАТ в норме или слегка повышена. У небольшого числа хронических носителей инфекции (до 1% в год) видимо происходит спонтанное излечение, и у них перестает определяться HBsAg (7).



АлАТ – аланинаминотрансфераза; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; HBeAg – антиген е ВГВ; HBsAg – поверхностный антиген ВГВ.

У взрослых ВГВ-инфекция обычно протекает следующим образом:

- ранняя репликативная фаза – хронический активный гепатит В, при котором определяется HBeAg;
- поздняя низкорепликативная или нерепликативная фаза – сероконверсия по HBeAg;
- ремиссия или «инактивация» заболевания печени.

Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg (появление антител к HBeAg) обычно сопровождается:

- снижением уровня ДНК ВГВ (<19 МЕ/мл или <105 копий/мл);
- нормализацией активности печеночных ферментов;
- разрешением некрвоспалительного процесса в ткани печени (по результатам гистологического исследования биоптатов).

Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год. В некоторых случаях при этом возникают мутации в области генома пре-С, которые приводят к нарушению продукции HBeAg и появлению так называемых «ускользающих» вариантов ВГВ. Мутантные вирусы с изменениями в участках генома пре-С и С появляются в условиях селективного иммунного прессинга и сохраняют способность активно реплицироваться (8). Пациенты с инфекцией такого типа – хронический гепатит В без HBeAg – идентифицируются по наличию антител к HBeAg и высокой концентрации ДНК ВГВ в отсутствие HBeAg. Такая специфическая инфекция чаще всего встречается в Восточной Азии и Южной Европе, поскольку там шире распространены генотипы ВГВ, не относящиеся к генотипу А и в большей степени склонные к мутированию.

6. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГВ-инфекции

6.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГВ-инфекции

- У ВИЧ-инфицированных пациентов гепатит В встречается чаще и протекает тяжелее (6, 9).
- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ некрвоспалительные процессы в ткани печени обычно менее выражены. Однако активная репликация ВГВ усугубляет развитие фиброза и повышает риск развития цирроза (в 4,2 раза чаще); при этом быстрее наступает терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП).

- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом печени ГКК возникает раньше и прогрессирует быстрее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Кроме того, при коинфекции чаще наблюдаются многоочаговые поражения печени (10).
- ВИЧ-инфекция, особенно сопровождающаяся тяжелым иммунодефицитом, по-видимому, повышает у пациентов риск реактивации гепатита В после сероконверсии по HBsAg (антитела к HBsAg обнаруживают у 60–70% ВИЧ-инфицированных) (11).
- При коинфекции ВИЧ-1 и ВГВ, особенно при малом числе лимфоцитов CD4, повышается риск смерти от заболеваний печени.

6.2. Влияние ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции

- В большинстве клинических исследований, в которых диагностическим критерием хронической ВГВ-инфекции считалось наличие HBsAg, не удалось обнаружить влияния ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции. (6).
- Однако при коинфекции ВГВ/ВИЧ возрастает риск заболеваемости и смертности, связанных с поражениями печени, а также более выражена гепатотоксичность на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) и после одновременного прекращения АРТ и лечения гепатита В.

II. Выявление ВГВ и ВИЧ

1. Оценка риска инфицирования ВГВ и диагностика гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

1.1. Первичная лабораторная оценка ВГВ-статуса

Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть:

- обследованы на наличие HBsAg (присутствие HBsAg на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев указывает на хронический гепатит В);
- обследованы на наличие антител к HBcAg;
- проверены на проведенную в прошлом вакцинацию против гепатита В (определяются антитела к HBsAg).

Наличие только антител к HBcAg при отсутствии HBsAg может свидетельствовать о латентной инфекции. В этих редких случаях рекомендуется провести определение ДНК ВГВ (см. ниже).

1.2. Оценка тяжести гепатита В

Дальнейшие исследования проводят для принятия решения о лечении гепатита. Тяжесть гепатита оценивают на основании данных клинического и лабораторного исследования.

1.2.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени

Необходимо выявить признаки и симптомы поражения печени. От наличия или отсутствия клинических признаков цирроза печени зависит тактика лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Клинический признака цирроза:

- увеличение печени и изменение ее формы;
- портальная гипертензия (печеночная энцефалопатия, кровотечения из варикозных вен пищевода, спленомегалия);
- сосудистые звездочки, покраснение ладоней, пальцы в виде барабанных палочек (чаще при алкогольном циррозе печени);
- желтуха, асцит, отеки, склонность к кровотечениям.

Тяжесть поражения печени и прогноз при циррозе легко оценить по шкале Чайлда–Пью, позволяющей прогнозировать выживаемость (см. табл. 2):

- класс А (5–6 баллов) → компенсированный цирроз печени;
- класс В (7–9 баллов) → компенсированный цирроз печени;
- класс С (10–15 баллов) → декомпенсированный цирроз.

Таблица 2. Классификация по Чайлду–Пью			
Клинические и биохимические параметры	Баллы		
	1	2	3
Билирубин	<2 мг/дл (<34 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л)	>3 мг/дл (>50 мкмоль/л)
Альбумин	>3,5 г/дл	2,8–3,5 г/дл	<2,8 г/дл
Асцит	Отсутствует	Умеренный	Выраженный/стойкий
Энцефалопатия	Отсутствует	Легкая и среднетяжелая (I–II стадия)	Тяжелая (III–IV стадия)
Протромбиновое время ^a	>60%	40–60%	<40%

^a Поддается лечению; ^b плохо поддается лечению; ^c в некоторых европейских странах теперь заменено на международное нормализованное отношение (МНО) со следующими значениями для классификации по Чайлду–Пью: МНО <1,70 = 1 балл; 1,71–2,20 = 2 балла; >2,20 = 3 балла.

Источник: Pugh RNH et al., 1973 (12).

1.2.2. Активность АлАТ

- Предпочтительно исследовать активность АлАТ несколько раз, так как этот показатель подвержен значительным колебаниям.
- Повышение активности АлАТ указывает на воспалительный процесс в печени.
- Если активность АлАТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, повышается риск цирроза печени.
- Нормальная активность АлАТ не исключает прогрессирование гепатита, особенно у пациентов, у которых не обнаруживается НВеАг.
- Активность печеночных ферментов следует определять регулярно. При нормальной активности АлАТ исследование проводят 1 раз в 6 месяцев. Если повышение активности печеночных ферментов сохраняется в течение хотя бы 3 месяцев, показано лечение гепатита В.

1.2.3. Определение НВеАг

- У пациентов с НВеАг, независимо от активности АлАТ, концентрация ДНК ВГВ почти всегда высокая.
- Прогрессирование заболевания печени возможно и в отсутствие НВеАг.
- В обоих случаях показано качественное и количественное определение ДНК ВГВ, так как результаты серологических тестов вместе с концентрацией ДНК ВГВ могут определять тактику лечения. При ограниченных возможностях в первую очередь определяют концентрацию ДНК ВГВ.

1.2.4. Концентрация ДНК ВГВ

- Результаты исследования следует выражать в международных единицах (МЕ) на миллилитр (1 МЕ в зависимости от метода исследования равна 5,4–5,8 копий/мл). Эта единица измерения стандартизирована ВОЗ для количественного определения ДНК ВГВ. Результаты можно выражать также в виде десятичного логарифма (\log_{10}) МЕ/мл. Это позволяет точно определить исходную концентрацию ДНК и оценить изменения этого показателя в ходе лечения.
- Если первоначальная концентрация ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, особенно при наличии повышенной активности АлАТ или других признаков нарушения функции печени, исследование повторяют, по крайней мере, 1 раз в полгода. Это необходимо, поскольку у таких пациентов концентрация ДНК ВГВ может значительно колебаться.
- Разные методы определения ДНК ВГВ дают разные абсолютные результаты, следовательно, основанные на них показания к лечению являются только ориентировочными.
- В процессе наблюдения у каждого конкретного пациента используют какой-то один метод определения ДНК ВГВ. Если планируется использовать другой метод, необходимо хотя бы дважды провести параллельные исследования старым и новым методом.
- Если при первичной лабораторной диагностике обнаружены только антитела к НВеАг, это может свидетельствовать о наличии латентной ВГВ-инфекции (см.табл. 3). Диагноз латентной инфекции обычно ставится при наличии ДНК ВГВ в очень малых количествах, которые можно определить только высокочувствительными методами, и отсутствии НВеАг. Латентная инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается чаще, чем у лиц, не инфицированных ВИЧ, но ее клиническое значение неизвестно. Данных, указывающих на необходимость активного выявления или лечения латентной ВГВ-инфекции, пока нет.

Таблица 3.	Классификация хронической ВГВ-инфекции в зависимости от результатов лабораторных исследований (13)					
	HBsAg	Анти-HBs*	Анти-HBc**	HBeAg	Анти-HBe***	ДНК ВГВ
Хронический активный гепатит В						
HBeAg определяется	+	-	+	-	-	+
HBeAg не определяется ^а	+	-	+	+	+	+
Латентная ВГВ-инфекция						
	-	-	+	+	+	+ ^б
Состояние неактивного носительства HBsAg						
	+	-	+	+	+	-

^а Мутации в пре-С участке. ^б Выявляется только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

* Анти-HBs – антитела к HBsAg; ** Анти-HBc – антитела к HBcAg; *** Анти-HBe – антитела к HBeAg

- Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией, у которых HBeAg не определяется, отличаются от неактивных носителей ВГВ тем, что у них концентрация ДНК ВГВ $>10^4$ копий/мл (>2000 МЕ/мл), повышена активность АлАТ, и отмечаются некрвоспалительные изменения в печени. Согласно литературным данным, при таком HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В особенно высок риск прогрессирования фиброза печени (14, 15). И, наоборот, у неактивных носителей HBsAg ДНК ВГВ, как правило, не определяется.

1.2.5. УЗИ и другие исследования

С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) печени (если возможно, предпочтительно дуплексное) можно выявить:

- цирроз печени (изменение размеров и формы органа);
- жировую дистрофию печени (повышение эхогенности);
- возможно, ранние стадии ГКК (чаще одиночный узел, реже множественные поражения).

По возможности у пациентов с циррозом печени проводят также:

- определение уровня α -фетопротейна сыворотки (маркер ГКК);
- эзофагогастродуоденоскопию для выявления варикозного расширения вен пищевода (риск кровотечения).

При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные β -адреноблокаторы – чаще всего пропранолол в дозе, позволяющей снизить частоту сердечных сокращений, по крайней мере, на 25–30% (может потребоваться доза 40–160 мг в сутки) (16).

1.2.6. Гистологическое исследование

Биопсия печени имеет ряд преимуществ:

- широкая доступность;
- возможность выявления и оценки тяжести некроза, воспаления и фиброза;
- возможность исключения других причин поражения печени (оппортунистические инфекции, лекарственный гепатит, последствия злоупотребления алкоголем, жировая дистрофия и т. д.);
- возможность оценки состояния печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом печени, у которых активность АлАТ сыворотки в норме.

Активность воспалительного процесса и выраженность фиброза – две основные гистологические характеристики, которые учитываются в предложенных классификациях хронического

гепатита. Оценка результатов биопсии печени с помощью системы METAVIR (см.табл. 4) дает воспроизводимые результаты при оценке выраженности фиброза, воспроизводимость показателей воспаления несколько хуже. В двух третях случаев оценки выраженности фиброза и активности гепатита согласуются друг с другом.

Таблица 4.		Активность и стадия фиброза по классификации METAVIR (17)		
Оценка активности (A)		Внутридольковый некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Выраженный (3)	A3	A3	A3

A0 = отсутствие активности; A1 = минимальная активность; A2 = умеренная активность; A3 = высокая активность; на основании гистологии.

Таблица 4а.	Оценка фиброза (F)
	F0: портальный фиброз отсутствует
	F1: звездчатый портальный фиброз без септ
	F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ
	F3: многочисленные септы без цирроза
	F4: цирроз

Источник: Simmonds et al., 1996 (18).

Выраженность фиброза можно достаточно точно оценить с помощью неинвазивных методов, например исследования маркеров фиброза в сыворотке (FibroTest™) или ультразвуковой эластографии печени (FibroScan™). Эти методы, если они доступны, могут применяться вместо биопсии печени (19—22) (см.табл. 4а выше).

В разделе III ниже приведены два алгоритма диагностики ВГВ-инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также схемы лечения для пациентов с коинфекцией.

1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени

Решение о начале лечения ВГВ-инфекции не требует проведения гистологической оценки у всех пациентов. В частности, вопрос о начале лечения ВГВ-инфекции можно рассматривать без биопсии, если:

- имеются клинические признаки цирроза печени;
- число лимфоцитов CD4 <350/мкл и имеются показания к АРТ (см. раздел III.3.1 ниже);
- клинические признаки цирроза отсутствуют, число лимфоцитов CD4 >350/мкл, активность АЛАТ более чем вдвое превышает верхнюю границу нормы и определяется HBeAg.

2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

2.1. Психические расстройства

- Психические расстройства не являются противопоказанием к лечению ВГВ-инфекции.
- Перед назначением ИНФ необходимо убедиться в отсутствии психических расстройств. Пациентам с острыми психическими расстройствами ИНФ не назначают. При среднетяжелой или тяжелой депрессии лечение откладывают до тех пор, пока состояние больного не улучшится.

2.2. Злоупотребление алкоголем

- При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем (см. Протокол 6 «*Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией*», Приложение 3).
- Потребление больших количеств (≥ 50 г/сут в пересчете на чистый спирт) алкоголя ведет к прогрессированию фиброза печени у пациентов с ВГВ-инфекцией, который может быть выявлен при биопсии печени, независимо от наличия других прогностических факторов. Такое количество алкоголя соответствует 5 или более стандартным порциям алкоголя в сутки (одна стандартная порция содержит примерно 10 г чистого спирта и соответствует 330 мл пива, 150 мл сухого вина или 38 мл крепких спиртных напитков).
- Имеются данные о том, что потребление алкоголя в количестве ≥ 80 мл/сут и хронические инфекции, вызванные ВГВ и вирусом гепатита С (ВГС), взаимно усиливают повреждающее действие на ткань печени (синергическое действие) (23).
- Постоянное употребление алкоголя (особенно в количестве >50 г/сут в пересчете на чистый спирт) стимулирует репликацию ВГВ, ускоряет развитие фиброза и прогрессирование заболевания печени при гепатитах В и С, а также снижает эффективность лечения и приверженность к нему.
- Злоупотребление алкоголем – относительное противопоказание к лечению препаратами ИНФ, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов этих препаратов (24).
- Пациентам необходима психологическая, социальная и медицинская помощь для того, чтобы они прекратили прием алкоголя или снизить его количество до <10 г/сут в пересчете на чистый спирт.

2.3. Потребление наркотиков

- Заместительная терапия опиоидами не является противопоказанием для лечения вирусных гепатитов.
- Вопрос о лечении ВГВ-инфекции у ПИН должен решаться индивидуально (см. Протокол 5 «*ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь*»).
- Таким пациентам необходима комплексная психологическая и социальная поддержка.

2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния

При сборе анамнеза обращают особое внимание на заболевания и состояния, которые могут способствовать прогрессированию поражения печени. Определяют наличие других вирусных заболеваний печени, туберкулеза (ТБ) (см. Протокол 4 «*Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией*») и беременности. При хронической ВГВ-инфекции, особенно у ПИН, проводят определение серологических маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита D (ВГD). Если на фоне лечения ВГВ-инфекции активность АлАТ остается повышенной, к антиретровирусным препаратам (АРВ-препаратам) можно добавить пегилированный интерферон (ПЕГ-ИНФ), но эффективность и переносимость такой комбинации при гепатите В у ВИЧ-инфицированных не установлена (25).

3. Оценка риска и диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов с ВГВ-инфекцией

Всем пациентам с ВГВ-инфекцией предлагают пройти тестирование на ВИЧ и соответствующее консультирование, поскольку пути передачи ВИЧ и ВГВ совпадают, а ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование гепатита В. Врач должен объяснить пациенту причины, по которым ему предлагают это исследование, и подчеркнуть его важность для выбора правильной тактики лечения. Однако пациент имеет право отказаться от тестирования на ВИЧ.

Первичная оценка ВИЧ-статуса должна включать:

- дотестовое консультирование;
- серологические тесты для определения антител к ВИЧ (обычно иммуноферментный анализ (ИФА) и/или экспресс-тесты) с последующим подтверждением положительного результата методом иммуноблоттинга;
- послетестовое консультирование, независимо от его результата, включающее рекомендации по снижению поведенческого риска передачи ВИЧ.

Определение тактики ведения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ требует углубленного клинического обследования. Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

По результатам клинического и лабораторного исследований пациентов можно разделить на три группы:

1. лечение гепатита В или ВИЧ-инфекции не требуется;
2. нужно лечить только гепатит В;
3. нужно лечить только ВИЧ-инфекцию или оба заболевания.

Основной вопрос при лечении пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ – когда начинать лечение каждого из заболеваний. При принятии решения основываются на анализе следующих параметров:

- концентрация ДНК ВГВ;
- тяжесть заболевания печени;
- число лимфоцитов CD4 и показания к АРТ;
- противопоказания.

Лечение ВГВ-инфекции, независимо от числа лимфоцитов CD4, показано при наличии признаков активного заболевания печени (высокая активность АлАТ, высокая концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови, наличие некрвоспалительных изменений или фиброза по данным биопсии печени).

1. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении

Лечение не требуется при наличии следующих условий:

- число лимфоцитов CD4 ≥ 350 /мкл;
- легкая или не прогрессирующая форма гепатита В (ДНК ВГВ $< 20\,000$ МЕ/мл при наличии HBeAg или ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл в отсутствие HBeAg; активность АлАТ в норме; отсутствие тяжелого поражения печени по данным биопсии).

Поскольку неотложное лечение не требуется, ограничиваются тщательным наблюдением, включающим:

- определение числа лимфоцитов CD4 каждые 3–6 месяцев;
- клиническое обследование для исключения симптомов ВИЧ-инфекции каждые 3–6 месяцев;
- при неактивной ВГВ-инфекции - определение активности АлАТ каждые 6 месяцев (реактивация гепатита возможна даже после многолетней ремиссии), а также определение уровня α -фетопротейна или УЗИ печени для исключения ГЖК.
- при наличии HBeAg, повышенной активности АлАТ и компенсированной функции печени - наблюдение в течение 3–6 месяцев перед началом лечения, поскольку возможна спонтанная сероконверсия по HBeAg.

2. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита В

Лечение только гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ показано в следующих случаях:

- число лимфоцитов CD4 > 350 /мкл;
- концентрация ДНК ВГВ $> 20\,000$ МЕ/мл при наличии HBeAg или ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл в отсутствие HBeAg;
- клинические проявления цирроза печени при определяемой концентрации ДНК ВГВ (> 200 МЕ/мл);

- гистологические признаки активного гепатита [оценка по системе METAVIR \geq A2 (активность) или \geq F2 (фиброз)] либо постоянно повышенная активность АЛАТ в отсутствие других причин ее повышения.

2.1. Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ (дозы и схемы)

Широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний эффективности лечения гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ не проводилось. Рекомендации по лечению и наблюдению должны основываться на имеющемся опыте и на данных о лечении пациентов с ВГВ-моноинфекцией.

Для лечения гепатита В рекомендуется использовать три препарата – ПЕГ-ИНФ α -2а, стандартный ИНФ α -2а или α -2b, а также адефовир.

2.1.1. ИНФ и ПЕГ-ИНФ

Показано, что применение ИНФ наиболее эффективно при наличии у пациента HBeAg, активности АЛАТ, более чем в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы, и низкой концентрации ДНК ВГВ. ПЕГ-ИНФ становится стандартным препаратом для лечения гепатита В и является препаратом выбора у пациентов с указанными выше характеристиками и числом лимфоцитов CD4 $>$ 500/мкл.

Дозы и режим введения ПЕГ-ИНФ α -2а (26):

- 180 мкг в неделю в течение 48 недель, независимо от наличия или отсутствия HBeAg и антител к нему.

Дозы и режим введения ИНФ α -2а или α -2b (26):

- При наличии HBeAg – подкожное введение 10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ ежедневно в течение 4–6 месяцев;
- В отсутствие HBeAg – те же дозы в течение 12 месяцев.

Противопоказания

Абсолютные:

- беременность и кормление грудью;
- декомпенсированное заболевание печени (в связи с повышением риска тромбоцитопении, смерти от печеночной недостаточности или сепсиса);
- психическое расстройство в отсутствие лечения;
- выраженная лейкопения или тромбоцитопения;
- нестабильная стенокардия, сахарный диабет или артериальная гипертензия;
- заболевание, сопровождающееся судорогами, в отсутствие лечения.

Относительные:

- аутоиммунные заболевания (например, псориаз, ревматоидный артрит);
- депрессия или психические заболевания в анамнезе.

2.1.2. Адефовир

При использовании адефовира (нуклеотидный аналог) наблюдается быстрое и эффективное подавление репликации ДНК ВГВ. При небольшой продолжительности лечения устойчивость к адефовиру наблюдается очень редко (3% через 2 года). Однако недавно показано, что после 5 лет монотерапии адефовиром частота устойчивости возросла до 28% (27).

Адефовир назначают по 10 мг внутрь 1 раз в сутки (28).

- Оптимальная продолжительность монотерапии не установлена.
- Рекомендуется продолжать лечение адефовиром не менее 12 месяцев.

- Дозу адефовира необходимо подбирать с учетом клиренса креатинина:
 - при клиренсе креатинина 20–49 мл/мин, препарат назначают по 10 мг 1 раз в 2 суток;
 - при клиренсе креатинина 10–19 мл/мин, препарат назначают по 10 мг 1 раз в 3 суток;
 - пациентам на гемодиализе препарат назначают по 10 мг 1 раз в неделю после гемодиализа.

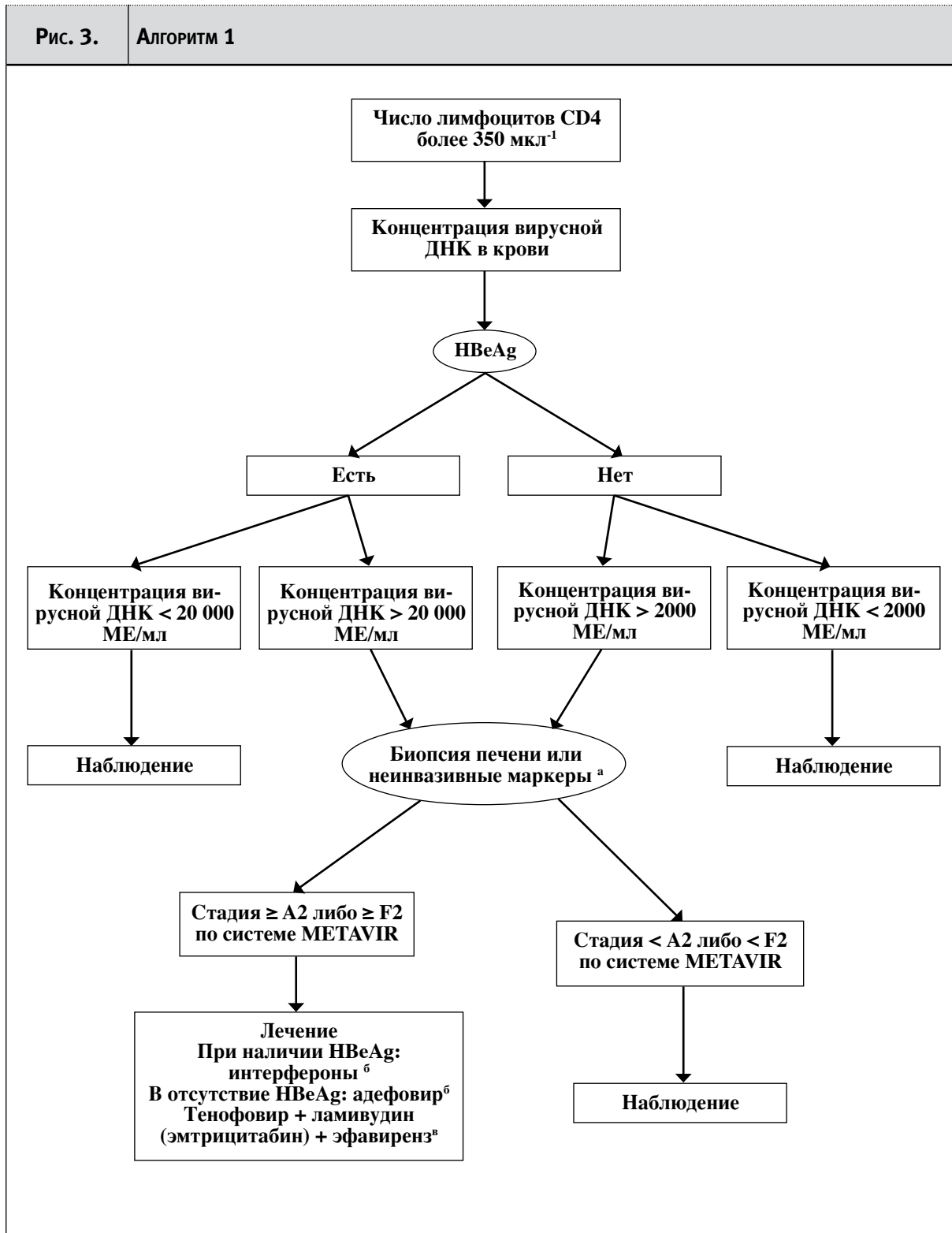
Противопоказаниями к лечению адефовиром являются беременность и нефротоксичность препарата.

2.2. Алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ

2.2.1. Алгоритм 1

Этот подход основан на определении ДНК ВГВ (при отсутствии клинических признаков цирроза печени) (см.рис. 3.)

Рис. 3. Алгоритм 1



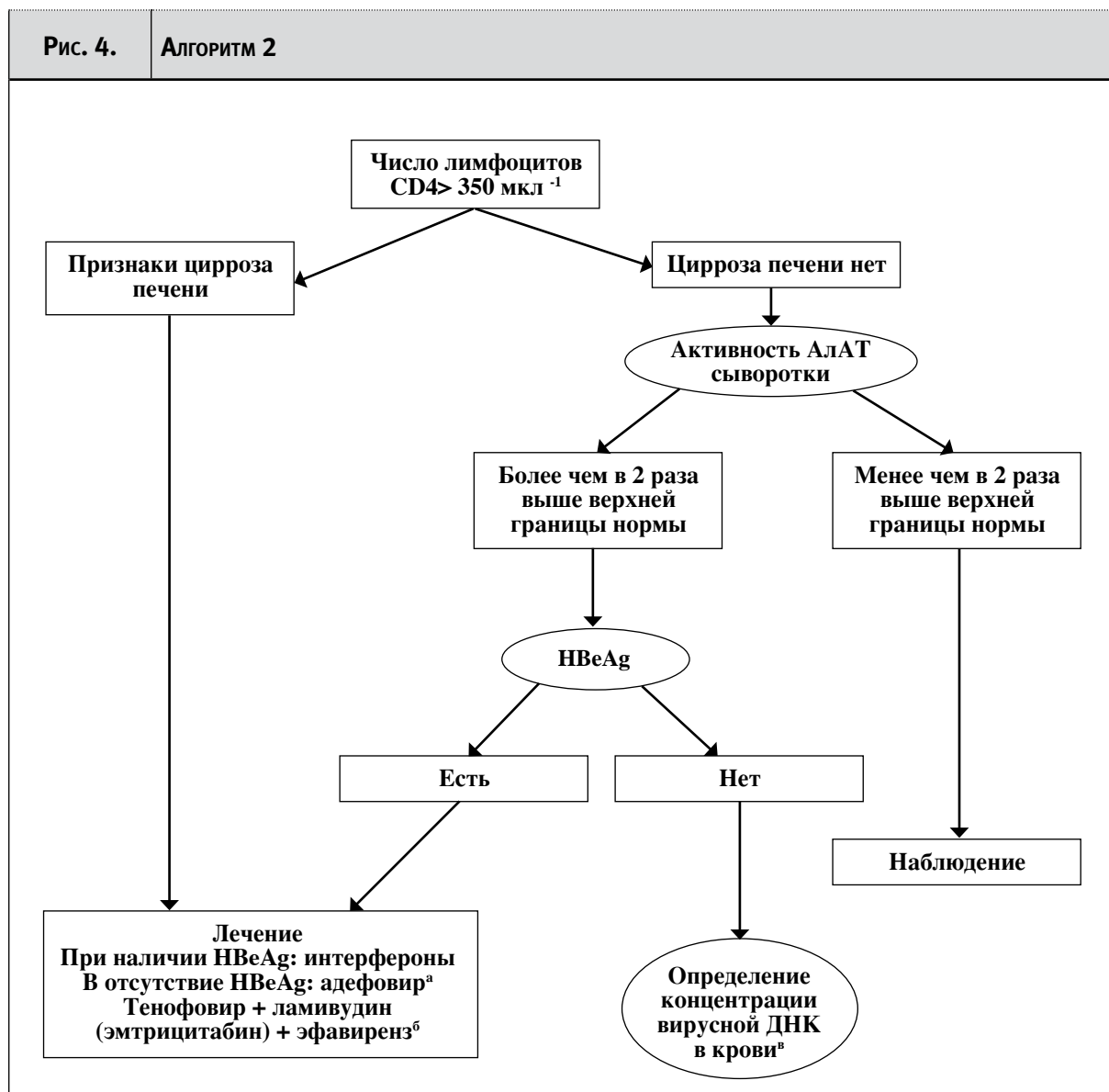
^a Неинвазивные маркеры: FibroTest (сывороточные маркеры), FibroScan (метод визуализации).

^б ПЕГ-ИНФ или адефовир являются препаратами выбора у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, не нуждающихся в АРТ. Если ПЕГ-ИНФ, ИНФ или адефовир недоступны, у пациентов с числом CD4 350–500/мкл можно рассмотреть начало АРТ.

^в Преждевременное начало АРТ может приводить к появлению побочных эффектов и развитию устойчивости ВИЧ к тенофовиру или ламивудину; это может создавать проблемы при проведении АРТ в будущем.

2.2.2. Алгоритм 2

Второй подход основан на клинической оценке и применим, в первую очередь, в медицинских учреждениях, где нет возможности определить ДНК ВГВ. Этот подход позволяет выявить пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, нуждающихся в лечении гепатита В, у которых решение о начале лечения можно принять без определения концентрации ДНК ВГВ (например, пациенты с циррозом печени, а также пациенты без клинических признаков цирроза, но с повышенной активностью АлАТ и наличием НВеАg). Однако при подозрении на хронический гепатит В (НВеАg отсутствует, но активность АлАТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы), пациентов следует направлять в специализированные центры для определения концентрации ДНК ВГВ и проведения соответствующего лечения.



^а ПЕГ-ИНФ или адефовир являются препаратами выбора у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, не нуждающихся в АРТ. Если ПЕГ-ИНФ, ИНФ или адефовир недоступны, у пациентов с числом CD4 350–500/мкл можно рассмотреть начало АРТ.

^б Преждевременное начало АРТ может приводить к появлению побочных эффектов и развитию устойчивости ВИЧ к тенофовиру или ламивудину; это может создавать проблемы при проведении АРТ в будущем.

^в Если НВеАg не обнаружен, дальнейшую диагностику проводят в соответствии с алгоритмом 1.

2.2.3. Тактика лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ при декомпенсированном циррозе печени (29)

- При декомпенсированном циррозе печени лечение должно быть длительным, скорее всего, пожизненным, поскольку усиление репликации вируса после прекращения лечения может привести к быстрому клиническому ухудшению.
- Адефовир безопасен при декомпенсированном циррозе печени, и его применение часто сопровождается заметным клиническим улучшением. Однако длительное (в течение 5 лет) применение адефовира в 28% случаев приводит к развитию устойчивости к препарату у пациентов с моноинфекцией ВГВ. В связи с этим во время лечения этим препаратом рекомендуется каждые 6 месяцев определять концентрацию ДНК ВГВ, чтобы вовремя выявить развитие устойчивости. Если концентрация ДНК ВГВ возросла более чем в 10 раз, следует провести генотипирование. ИФН при декомпенсированном циррозе печени противопоказан из-за плохой переносимости препарата.

3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний

Для таких пациентов схемы лечения выбирают с учетом того, что некоторые АРВ-препараты, например, ламивудин и тенофовир, активны как в отношении ВГВ, так и в отношении ВИЧ (30–32).

3.1. Рекомендации по лечению гепатита В

3.1.1. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 200–350/мкл и клиническими симптомами ВИЧ-инфекции

Решение о лечении ВГВ-инфекции у таких пациентов основывается в основном на концентрации ДНК ВГВ.

- При наличии HBeAg и концентрации ДНК ВГВ $>20\,000$ МЕ/мл или при отсутствии HBeAg и концентрации ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, в схему АРТ включают два препарата с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ).
- При низкой концентрации ДНК ВГВ включение в схему АРТ двух препаратов с двойной активностью необязательно, но очень желательно, поскольку в ближайшее время все равно может возникнуть необходимость перехода на другие препараты при обострении гепатита на фоне АРТ.

3.1.2. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 <200 /мкл

Если число лимфоцитов CD4 <200 /мкл, высок риск тяжелого обострения гепатита В (вплоть до летального исхода) вследствие развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета на фоне АРТ. В этом случае, независимо от показаний к лечению гепатита В, схема АРТ должна включать два препарата с двойной активностью, что снижает риск реактивации ВГВ.

3.1.3. ВИЧ-инфицированные пациенты с клиническими проявлениями цирроза печени

- Клинически выраженный цирроз печени является абсолютным показанием к лечению.
- Пороговое значение ДНК ВГВ для начала лечения гепатита В ниже, чем у пациентов без цирроза (>200 МЕ/мл, то есть как только начинает определяться).
- При компенсированном циррозе печени не существует противопоказаний к применению каких-либо препаратов.
- При декомпенсированном циррозе печени показано паллиативное лечение.
- У пациентов с циррозом необходимо периодически проводить клиническое обследование, исследование функции печени и определение концентрации препаратов в сыворотке.
- Может потребоваться коррекция доз АРВ-препаратов, которые метаболизируются в печени. Если это невозможно, необходимо избегать назначения диданозина и ставудина и

тщательно наблюдать за пациентами, получающими схемы с ингибиторами протеазы (ИП). Рекомендации по подбору доз АРВ-препаратов у пациентов с ТСЗП представлены в протоколе 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

3.2. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции

3.2.1. Начало высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ)

АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями, разработанными для пациентов с моноинфекцией ВИЧ (см. табл. 5). Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

Таблица 5.	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЧАЛУ ВААРТ У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВГВ/ВИЧ
Число лимфоцитов CD4	Рекомендации
≤200/мкл	Показана АРТ В схему должны входить два препарата с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ).
200–350/мкл	АРТ показана при высокой вирусной нагрузке или быстром снижении числа лимфоцитов CD4. Лечение начинают до того, как число лимфоцитов CD4 упадет ниже 200/мкл. При наличии показаний к лечению гепатита В требуется (или настоятельно рекомендуется) включать в схему АРТ два препарата с двойной активностью

3.2.2. Схемы ВААРТ первого ряда

Таблица 6.	СХЕМЫ ВААРТ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВГВ/ВИЧ	
	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Тенофовир ^a + (ламивудин или эмтрицитабин ^b) + эфавиренз ^c
Альтернативная схема первого ряда	3 НИОТ	Зидовудин + (ламивудин или эмтрицитабин ^b) + тенофовир

^a Если тенофовир недоступен, в схему обязательно включают ламивудин.

^b Эффективность эмтрицитабина и ламивудина одинакова. Существует комбинированный препарат с фиксированной дозой, включающий эмтрицитабин и тенофовир (33, 34).

^c При компенсированной функции печени и тщательном наблюдении эфавиренз можно заменить невирапином. Необходимо избегать назначения невирапина при числе лимфоцитов CD4 >250/мкл у женщин и >400/мкл у мужчин.

3.2.3. Схемы ВААРТ второго ряда

Таблица 7.	Схемы ВААРТ второго ряда для пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	
	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
<i>Примечание:</i> В схемы ВААРТ второго ряда необходимо включать тенофовир и ламивудин (или эмтрицитабин) для лечения гепатита В.	2 НИОТ + 1 ИП, усиленный ритонавиром	Абакавир + (диданозин или ставудин ^а) + (лопинавир/ритонавир, или саквинавир/ритонавир, или нелфинавир)
	1 ННИОТ + 1 НИОТ + 1 ИП, усиленный ритонавиром ^б	Эфавиренз + (абакавир или ставудин ^а) + (лопинавир/ритонавир, или саквинавир/ритонавир, или нелфинавир)
	2 ИП (один усиленный ритонавиром)	Лопинавир/ритонавир + саквинавир

^а Если зидовудин не использовался в схеме 1-го ряда, ставудин можно рассматривать как препарат выбора в схеме АРТ 2-го ряда.

^б Недавно проведенные исследования подтвердили эффективность комбинации лопинавира/ритонавира с эфавирензом (35).

3.3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, инфицированные устойчивыми к ламивудину штаммами ВГВ

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ устойчивость к ламивудину развивается быстрее 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 (36, 37).
- При подозрении на устойчивость к ламивудину проводят соответствующие лабораторные исследования (38, 39). Если это невозможно, устойчивость диагностируют по росту концентрации ДНК ВГВ в крови (более чем в 10 раз при соблюдении режима лечения). При выявлении устойчивости ламивудин заменяют тенофовиром (40–42).
- Тенофовир обязательно включают в схему ВААРТ при обнаружении устойчивости к ламивудину.

4. Наблюдение и оценка эффективности лечения у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

4.1. Критерии эффективности лечения гепатита В

Лечение считается эффективным, если достигается:

- устойчивая нормализация уровня АлАТ;
- стойкое подавление репликации ДНК ВГВ [снижение концентрации, по крайней мере, в 10 раз через 3 месяца лечения и до неопределяемых значений (<200 МЕ/мл) в последующем] (43);
- устойчивая сероконверсия по HBeAg у пациентов, у которых он изначально определялся. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и при лечении нуклеотидными или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) это явление наблюдается очень редко.

4.1.1. Мониторинг концентрации ДНК ВГВ

(См. табл. 8). Следует также отметить, что:

- При наличии HBeAg и концентрации ДНК ВГВ <20 000 МЕ/мл, а также в отсутствие HBeAg и при концентрации ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл определение ДНК ВГВ необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев.

- Во время лечения (включая назначение АРВ-препаратов с двойной активностью) начальным ответом считается снижение концентрации ДНК ВГВ, по крайней мере, в 10 раз в течение первых 1–3 месяцев. Затем концентрацию ДНК ВГВ определяют 1 раз в 3 месяца или, если это невозможно, по крайней мере, 1 раз в 6 месяцев.
- Если концентрация ДНК ВГВ возросла в 10 раз и более при соблюдении пациентом режима лечения, следует заподозрить развитие устойчивости. По возможности наличие устойчивости подтверждают соответствующими исследованиями.

ТАБЛИЦА 8.		НАБЛЮДЕНИЕ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ					
		До лечения	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Эффективность	АлАТ	+		+	+	+	
	ДНК ВГВ	+			+	+ (если возможно)	+

4.1.2. Мониторинг активности АлАТ

- Если до начала лечения активность АлАТ была в пределах нормы, ее еще раз определяют через месяц, а затем каждые 3 месяца во время лечения. Если лечение не проводят, исследование повторяют 1 раз в 3–6 месяцев.
- У пациентов, получающих ИП и/или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), уровень АлАТ и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке определяют ежемесячно в первые 3 месяца после начала любой новой схемы АРТ. Затем исследование проводят каждые 3 месяца, чтобы вовремя диагностировать проявления гепатотоксичности препаратов.

4.2. Мониторинг и оценка эффективности АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

- Каждые 3–6 месяцев определяют число лимфоцитов CD4.
- По возможности, 1 раз в 6 месяцев определяют концентрацию рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ в крови (вирусная нагрузка).

Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

4.3. Мониторинг приверженности лечению

- Консультирование помогает избежать перерывов в лечении гепатита В.
- Пациенты должны знать о побочных действиях назначенных им лекарственных средств и обращаться к врачу при появлении первых симптомов токсичности.
- Если пациент не знает, как проявляются побочные эффекты препаратов, которые он получает, то он может не сообщить о них врачу. Это снижает приверженность лечению и его эффективность, а также повышает риск развития лекарственной устойчивости.

Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

4.4. Тактика при проявлениях гепатотоксичности

Все медицинские работники должны знать, какими побочными эффектами обладают назначенные пациенту препараты, для того чтобы вовремя выявить и устранить их.

Гепатотоксичность – важный побочный эффект АРТ, который может повышать заболеваемость и смертность у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Тактика при проявлениях гепатотоксичности зависит главным образом от ее клинических проявлений, тяжести и патогенеза.

4.4.1. Синдром восстановления иммунитета у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

Поражение печени при хроническом гепатите В является в большой степени иммуноопосредованным. Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, ослабляет воспалительную реакцию в ткани печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Подавление репликации ВИЧ на фоне АРТ проявляется синдромом восстановления иммунитета. При этом в первые недели лечения возможно обострение гепатита. Как правило, это происходит у пациентов с очень низким числом лимфоцитов CD4 и/или очень высокой концентрацией РНК ВИЧ до начала лечения (44). Для профилактики реактивации ВГВ-инфекции в схему АРТ включают препараты с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ) (см. выше).

4.4.2. Гепатотоксичность, связанная с приемом лекарственных препаратов

- Проявления гепатотоксичности могут также наблюдаться у пациентов, принимающих некоторые НИОТ, особенно зидовудин, ставудин и диданозин. Использование этих препаратов может приводить к развитию мелкокапельной жировой дистрофии печени с молочнокислым ацидозом (в исключительных случаях). Это очень тяжелое осложнение, характеризующееся высокой смертностью. При молочнокислом ацидозе необходимо немедленно отменить гепатотоксичные АРВ-препараты и назначить другие, обладающие другим профилем токсичности.
- Частота случаев выраженной гепатотоксичности (3–4 степень), ассоциированной с НИОТ, сравнительно низкая, но может значительно возрастать у пациентов с коинфекцией ВГВ или ВГС (45, 46).
- Основные проявления токсичности невирапина - гепатотоксичность и реакция гиперчувствительности (сыпь). Эти проявления могут быть тяжелыми и угрожать жизни. В целом, побочные эффекты при применении невирапина встречаются редко, причем у женщин в 3–7 раз чаще, чем у мужчин (47).
- У пациентов с числом лимфоцитов CD4 >250/мкл риск тяжелого гепатотоксического действия невирапина в 10 раз выше, чем у пациентов с CD4 <250/мкл.
- Гепатотоксичность и кожные реакции чаще всего наблюдаются в первые 6 недель лечения невирапином; назначение препарата в течение этого периода в половинной дозе заметно снижает риск побочных действий.
- У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ИП, довольно часто (в 2–8,5% случаев) наблюдается повышение активности АЛТ и АсАТ (48, 49).
- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ наблюдался более высокий риск развития лекарственного гепатита и более высокий риск тяжелого поражения печени, чем у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени другой этиологии.
- При отсутствии других сопутствующих факторов тактика лечения зависит главным образом от тяжести гепатотоксичности (см.табл. 9).

Таблица 9. Стандартизированная шкала гепатотоксичности (50)		
Степень токсичности	Повышение АлАТ и АсАТ относительно верхней границы нормы	Повышение относительно исходного уровня
1	1,25–2,5 раза	1,25–2,5 раза
2	2,6–5 раз	2,6–3,5 раз
3	5,1–10 раз	3,6–5 раз
4	>10 раз	>5 раз

- При тяжелой гепатотоксичности рекомендуется перейти к другой, более безопасной схеме АРТ.
- При легкой или умеренной гепатотоксичности (1–2 степень) можно продолжать лечение по той же схеме, но внимательно следить за активностью печеночных ферментов.

4.4.3. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хронической ВГВ-инфекции (51, 52)

- Частота проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов гораздо выше у пациентов с коинфекцией ВГВ или ВГС (59%), чем в отсутствие коинфекции этими вирусами (24%) (52).
- Гепатотоксичными являются такие часто применяющиеся противотуберкулезные препараты, как изониазид, рифампицин, пипразинамид.
- Наибольшей гепатотоксичностью обладают пипразинамид и изониазид, поэтому необходимо избегать назначения этих препаратов пациентам с туберкулезом и сопутствующими хроническими заболеваниями печени.
- Снижать дозу противотуберкулезных препаратов при печеночной недостаточности не требуется.
- При декомпенсированном заболевании печени не назначают рифампицин.
- У больных молниеносным гепатитом можно применять стрептомицин, этамбутол и препараты резерва, например, фторхинолоны. Перед этим необходимо проконсультироваться с фтизиатром.
- При нарушении функции печени можно назначать противотуберкулезные препараты с менее выраженной гепатотоксичностью (рифабутин, амикацин, офлоксацин, левофлоксацин). В таких особых случаях перед началом лечения необходимо проконсультироваться с опытным фтизиатром.
- Гепатотоксичность проявляется в первые 2 месяца лечения противотуберкулезными препаратами, поэтому в этот период нужно внимательно следить за показателями функции печени.

IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

В каждом медицинском учреждении необходимо на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- Число ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся в учреждение (при дальнейших расчетах эта цифра будет использоваться как знаменатель по отношению к данным, указанным ниже);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ВГВ (обнаружен HBsAg);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом В;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом В, получающих:
 - ВААРТ с ламивудином и/или тенофовиром;
 - ВААРТ без ламивудина и/или тенофовира;
 - препараты для лечения только гепатита В (например ИНФ или адефовир);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, вакцинированных против гепатита В;
- число умерших пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ с указанием причины смерти (например, поражение печени; смерть, связанная с ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, например несчастный случай, отравление наркотиками, суицид).

Библиография

1. Custer B et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2004, 38(10 Suppl):S158–S168.
2. World Health Organization. *Hepatitis B*. Geneva, WHO, 2002 (http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whoedscsrlyo2002_2.pdf, accessed 29 March 2006).
3. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*, 2004, 40(4):790–792.
4. Thio C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23:125–136.
5. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of Hepatology*, 2006, 44, Suppl 1:S6–S9.
6. Konopnicki D et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active anti-retroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6):593–601.
7. Niederau K et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334:1422–1427.
8. Conjeevaram HS, Suk-Fong Lok A. Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:S90–S103.
9. Thio CL et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *The Lancet*, 2002, 360(9349):1921–1926.
10. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):2285–2293.
11. Levine OS et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users; association with drug injection patterns. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 142(3):331–341.
12. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646–649.
13. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *The Lancet Infectious Diseases*, 2002, 2(8):478–486.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 34(6):1225–1241.
15. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(Suppl. 1):S160–163.
16. Wildur K, Sidhur K. Beta blocker prophylaxis for patients with variceal haemorrhage. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005, 39(5):435–440.
17. Bedossa P, Poynard T, METAVIR Comparative Group. Inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1994, 20:15–20.
18. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(5):517–524.
19. Myers R et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 39:222–230.
20. Sandrin L et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2003, 29:1705–1713.
21. De Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2).
22. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(5).
23. Hassan MM et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36:1206–1213.
24. Lucas GM et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 outcomes treatment in an urban clinic. *AIDS*, 2002, 16:767–774.
25. Ferenci P, Formann E, Romeo R. Successful treatment of chronic hepatitis D with a short course of peginterferon alfa-2a. *American Journal of Gastroenterology*, 2005, 100(7):1626–1627.
26. Cooksley W. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with chronic hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*, 2004, 24(Suppl. 1):45–53.
27. S Hadziyannis et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. Paper to the American

- Association for the Study of Liver Diseases, 11–15 November, 2005, San Francisco, California. Poster Number LB14.
28. Marcellin P et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348:808–816.
 29. Soriano V et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS*, 2005, 19(3):221–240.
 30. Bani-Sadr F et al. Ninety-six week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild type hepatitis B virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1062–1064.
 31. Dore G et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:1185–1192.
 32. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus coinfecting individuals. *AIDS*, 2003, 17:F7–F10.
 33. Gish R et al. Dose range study of pharmacokinetics, safety and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1734–1740.
 34. Bang L, Scott L. Emtricitabine. *Drugs*, 2003, 63:2413–2424.
 35. Allavena C et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1 infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(3):300–306.
 36. Bessesen M et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28:1032–1035.
 37. Benhamou Y et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology*, 1999, 30:1302–1306.
 38. Liaw YF. Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 12 Suppl 1:67–71.
 39. Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17 Suppl 3:S333–S337.
 40. Lada O et al. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:353–363.
 41. Nunez M et al. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-coinfecting patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS*, 2002, 16:2352–2354.
 42. Schildgen O et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*, 2004, 18 (17):2325–2327.
 43. Mommeja-Marin H et al. Serum HBV-DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic hepatitis B infection: analysis and review of the literature. *Hepatology*, 2003, 37:1309–1319.
 44. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:129–132.
 45. Dieterich DT et al. Drug-induced liver injury associated with the use of non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38 Suppl 2:S80–S89.
 46. Martinez E et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1261–1268.
 47. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, 35(1):182–189.
 48. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23(2):183–194.
 49. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283(1):74–80.
 50. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38 Suppl 2:S65–S72.
 51. Aaron L et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004, 10(5):388–398.
 52. Pan L et al. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11(16):2518–2521.



ЕВРОПА

8 Профилактика гепатитов А, В, С и воздействия других гепатотоксических факторов у людей, живущих с ВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Стратегии профилактики.....	339
1. Вакцинация против гепатитов В и А	339
1.1. Гепатит В	339
1.2. Гепатит А	340
2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку.....	341
2.1. Профилактика передачи ВГВ	341
2.2. Профилактика передачи ВГС	342
3. Профилактика и снижение риска инфицирования.....	342
3.1. Безопасное сексуальное поведение	342
3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков.....	343
4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень.....	343
5. Профилактика передачи вирусов гепатита при переливании крови и продуктов крови.....	344
6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях	344
Библиография.....	345

I. Стратегии профилактики

Мероприятия по ограничению распространения вирусных гепатитов включают:

- вакцинацию против гепатитов В и А;
- профилактику передачи вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) от матери ребенку;
- снижение риска вирусных гепатитов (пропаганда безопасного полового поведения и снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков);
- консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень;
- профилактику передачи вирусных гепатитов при переливании крови и продуктов крови;
- профилактику передачи вирусных гепатитов в медицинских учреждениях.

1. Вакцинация против гепатитов В и А

1.1. Гепатит В

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам без коинфекции ВГВ показана вакцинация против гепатита В (см. также Протокол 12 «*Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции*»).

Ниже представлена схема вакцинации ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов против гепатита В (1, 2):

- Вакцинация против гепатита В у пациентов с уровнем лимфоцитов СВ4 >500/мкл начинается с введения общепринятой дозы вакцины против гепатита В (20 мкг) в 0-й и 1-й месяц, а затем 3-й раз – между 6 и 12 месяцами.
- Если число лимфоцитов CD4 200–500/мкл, рекомендуется интенсивная схема вакцинации. Вакцину вводят в дозе 20 мкг 4 раза (месяцы 0-, 1-, 2- и 12-й). При неэффективности первого курса вакцинации [уровень антител к поверхностному антигену ВГВ (HBsAg) <10 МЕ/л] вводят дополнительные дозы вакцины или проводят полный курс вакцинации в дозе 40 мкг 4 раза (месяцы 0-, 1-, 2- и 6–12-й) (3).
- Считается, что адекватным ответом на вакцинацию является титр поствакцинальных антител к HBsAg >100 МЕ/л (или, по крайней мере, не <10 МЕ/л). В исследованиях, посвященных вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов против гепатита В, вакцину вводили как 3 (месяцы 0-, 1- и 6-й), так и 4 (месяцы 0-, 1-, 2- и 12-й) раза (3, 4).
- Пациенты с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл должны сначала получать антиретровирусную терапию (АРТ). Вакцинацию откладывают до клинически значимого восстановления иммунитета. Ее предпочтительно проводить, когда число лимфоцитов CD4 превысит 200/мкл.
- По сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, у ВИЧ-инфицированных лиц:
 - меньше вероятность ответа на вакцинацию против гепатита В;
 - приблизительно в 30 раз снижен средний титр поствакцинальных антител;
 - быстрее снижается «защитный» титр поствакцинальных антител (на 40% в год по сравнению с 5% у не инфицированных ВИЧ).
- Введение дополнительных доз в массовом порядке не рекомендуется. Напряженность поствакцинального иммунитета может со временем падать, подвергая пациента риску развития острого гепатита В в случае инфицирования. У ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендуется рано начинать мониторинг титра антител к HBsAg. Ревакцинацию проводят, когда этот показатель становится <10 МЕ/л. Более подробная информация о вакцинации против гепатита В представлена в протоколе 12 «*Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции*».

Эффективность вакцинации против гепатита В зависит от числа лимфоцитов CD4 (см. табл. 1).

Таблица 1. Ответ пациентов на вакцинацию против гепатита В в зависимости от числа лимфоцитов CD4 (3, 5)	
Число лимфоцитов CD4/ мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к HBsAg >10 МЕ/л, %
>500	87
>350 (стандартная доза вакцины)	39
>350 (удвоенная доза вакцины)	64
<350	26 ^a

^a При тяжелом иммунодефиците следует оценить соотношение пользы вакцинации и риска гепатита В.

К другим категориям взрослых лиц с повышенным риском инфицирования ВГВ, которые также подлежат вакцинации против гепатита В относятся:

- половые партнеры носителей ВГВ;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ);
- работники коммерческого секса;
- другие лица, имеющие многочисленных половых партнеров;
- пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП);
- потребители инъекционных наркотиков (ПИН);
- заключенные, независимо от пола;¹
- больные, находящиеся на гемодиализе;
- медицинские работники, контактирующие с кровью или ее компонентами.

Вакцинация детей и пассивная иммунизация против гепатита В описаны в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»

1.2. Гепатит А

- Вакцинация против гепатита А показана всем пациентам с коинфекцией ВГС/ВИЧ и ВГВ/ВИЧ, которые не инфицированы вирусом гепатита А (ВГА), но у них имеется высокий риск последнего (более подробная информация о риске гепатита А и вакцинации против этой инфекции представлена в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»).
- Эффективность вакцинации против гепатита А у ВИЧ-инфицированных лиц снижена и зависит от числа лимфоцитов CD4.
- Если поствакцинальный иммунитет у ВИЧ-инфицированных пациентов формируется, то средний титр антител к вирусу ВГА примерно в 10 раз ниже, чем у лиц без ВИЧ-инфекции.
- Минимальный титр антител, необходимый для предупреждения гепатита А, не известен. В табл. 2 представлены результаты исследования эффективности вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов, в котором за минимальный титр поствакцинальных антител к ВГА было принято значение 33 мМЕ/л.

¹ У заключенных повышение риска гепатита В связано с потреблением инъекционных наркотиков и половыми контактами между мужчинами без применения презервативов..

Таблица 2.	ОТВЕТ ПАЦИЕНТОВ НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ ГЕПАТИТА А В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧИСЛА ЛИМФОЦИТОВ CD4 (6)	
	Число лимфоцитов CD4/ мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к ВГА >33 мМЕ/л, %
		Через 7 мес
≥500	73	67
200–499	53	69
<200	11	9 ^a

^a При тяжелом иммунодефиците необходимо оценить соотношение пользы вакцинации и риска гепатита А.

- Хотя ответ пациентов с иммунодефицитом на вакцинацию против гепатита А снижен, ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию при любом числе лимфоцитов CD4. При тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 <200/мкл) одновременно проводится пассивная иммунизация (введение иммуноглобулина).
- Пациентам, не отвечающим на вакцину против гепатита А, необходимо провести ревакцинацию сразу же после повышения уровня лимфоцитов CD4 в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) (в идеале ≥500/мкл).

Вакцинация детей и использование иммуноглобулина для пассивной иммунизации против гепатита А описаны в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».

Существует ряд противопоказаний к вакцинации против гепатита А, которые необходимо помнить, даже несмотря на то, что вакцина против гепатита А является инактивированной и соблюдение особых предосторожностей при вакцинации пациентов с иммунодефицитом не требуется.

- Вакцину против гепатита А не применяют, если в прошлом она вызывала тяжелую аллергическую реакцию.
- У пациентов со среднетяжелым или тяжелым острым заболеванием вакцинацию откладывают до улучшения состояния больного.
- Безопасность вакцины против гепатита А во время беременности не определялась. Инактивированная вакцина теоретически не должна представлять опасности для плода. Вопрос о вакцинации решают после оценки соотношения риска вакцинации и риска гепатита А и его осложнений.

2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку

2.1. Профилактика передачи ВГВ

- В рамках пренатальной диагностики все ВИЧ-инфицированные беременные женщины должны пройти исследование на HBsAg.
- Всем беременным с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, нуждающимся или не нуждающимся в АРТ по состоянию собственного здоровья, в состав АРТ включают ламивудин, поскольку он эффективен против обоих вирусов.
- Риск передачи ВГВ снижается при подавлении репликации вируса. АРТ у беременных с коинфекцией ВГВ/ВИЧ проводят по тем же схемам, как и у беременных женщин с моноинфекцией ВИЧ (см. Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»).
- Введение детям, рожденным женщинами, являющимися хроническими носителями ВГВ, вакцины против гепатита В в первые 12 ч после рождения предупреждает инфекцию в 95% случаев (7). Одновременное применение иммуноглобулина против гепатита В малоэффективно, поэтому его назначают после оценки соотношения пользы и стоимости.

- Если у матери выявлен HBsAg, новорожденному в первые 12 ч после рождения вводят вакцину, содержащую HBsAg и 0,5 мл иммуноглобулина против гепатита В. Далее вакцинация может проводиться по обычному графику – 3 дозы вакцины (месяцы 0-, 1- и 6-й). Если новорожденный весит менее 2000 г, иммуногенность 1-й дозы вакцины снижена. В этом случае вводят 4 дозы вакцины (месяцы 0-, 1-, 2–3- и 6–7-й) (8).
- У детей, рожденных HBsAg-положительными матерями, необходимо провести исследование на HBsAg и антитела к нему в возрасте 9 и 18 месяцев. Если титр антител ниже 10 мМЕ/мл, необходимо повторить полную серию вакцинации (3 дозы). Определять у этих детей антитела к ядерному антигену ВГВ (HBcAg) нецелесообразно, потому что пассивно приобретенные материнские антитела могут выявляться у ребенка до возраста 24 месяцев.
- Если к моменту родов статус беременной женщины в отношении ВГВ неизвестен, а позже выявлена ВГВ-инфекция, в течение первых 7 суток жизни новорожденному можно ввести иммуноглобулин против гепатита В. Если данные о ВГВ-статусе у матери отсутствуют, а вес ребенка при рождении менее 2000 г, вакцину и иммуноглобулин назначают одновременно сразу после рождения.
- Если мать не инфицирована ВГВ, 1-ю дозу вакцины против гепатита В новорожденному вводят в родильном доме. Исключение составляют дети, вес которых при рождении менее 2000 г. Поскольку иммуногенность вакцины против гепатита В в этой группе снижена, вакцинацию необходимо отложить, пока ребенку не исполнится 1 месяц (9).

2.2. Профилактика передачи ВГС

- Частота передачи ВГС от ВИЧ-инфицированной матери ребенку высока и составляет 5–20% (10). Если возможно, женщинам детородного возраста предлагают пройти курс лечения гепатита С до беременности. Хотя выявлено несколько факторов риска передачи ВГС от матери ребенку, на сегодняшний день не существует вмешательств по предупреждению вертикальной передачи ВГС.
- Обычно для предупреждения передачи ВИЧ от матери ребенку, беременным женщинам предлагают плановое кесарево сечение. Однако, если вирусная нагрузка <1000 копий/мл, возможны естественные роды. Согласно имеющимся данным, те же рекомендации применимы для женщин с коинфекцией ВГС/ВИЧ (11, 12).
- Профилактика эмбриопатии, вызванной рибавирином, включает:
 - проведение теста на беременность до начала лечения гепатита С и ежемесячно во время лечения;
 - проведение консультирования (для женщины и ее полового партнера) о необходимости избегать зачатия и использовать презервативы, пока хотя бы один из них принимает рибавирин и в течение, по крайней мере, 6 месяцев после окончания лечения.

3. Профилактика и снижение риска инфицирования

3.1. Безопасное сексуальное поведение

- Консультирование по вопросам безопасного сексуального поведения и использования презервативов при любых формах проникающих половых контактов необходимо проводить как для общей популяции, так и для уязвимых групп (работники коммерческого секса, ПИН, МСМ и т. д.). Презервативы являются эффективным средством предупреждения половой передачи ВИЧ, ВГВ и ВГС.
- Половая передача ВГА наблюдается в основном у МСМ, практикующих орально-анальные контакты. Для профилактики заражения применяют разрезанный вдоль презерватив либо пищевую пластиковую пленку, которыми закрывают перианальную область перед оральным контактом.

3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков

- ПИН входят в группу повышенного риска заражения вирусами, передающимися с кровью (ВИЧ, ВГА, ВГВ, ВГС и вирус гепатита D), не только из-за особенностей сексуального поведения, но также из-за практики совместного использования инъекционного оборудования. В некоторых европейских странах более 70% случаев ВИЧ-инфекции выявляется в этой популяции (13).
- Эффективные стратегии, основанные на принципах доказательной медицины и направленные на снижение риска передачи ВГВ и ВГС при инъекционном потреблении наркотиков, включают:
 - вовлечение ПИН в программы снижения вреда, в ходе которых, в частности, проводится обмен шприцев и игл, а также заместительная терапия опиоидами;
 - консультирование лиц, практикующих опасные формы сексуального и инъекционного поведения (особенно инфицированных ВГВ и/или ВГС).

Более подробная информация по этому вопросу представлена в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень

Все пациенты должны пройти консультирование с предоставлением следующих рекомендаций, направленных на уменьшение вредных воздействий на печень:

- Необходимо снизить потребление алкоголя до 10 г/сут пересчете на чистый спирт или полностью отказаться от его употребления.
- Следует бросить курить, поскольку по данным некоторых исследований, курение повышало риск развития гепатоклеточной карциномы (ГКК) у пациентов с хроническим гепатитом В. Алкоголь и курение могут действовать синергично (14).
- Обнаружено, что основной активный компонент конопли – эндоканнабиноид (входит в состав марихуаны и гашиша) обладает целым спектром физиологических и патофизиологических воздействий. Недавно показано, что эти воздействия играют роль в нарушении печеночного кровотока при циррозе печени (15).
- Особенности питания, по-видимому, не влияют на активность или тяжесть гепатита В. Однако избыток железа снижает эффективность лечения интерферонами и повышает риск ГКК. Таким образом, необходимо избегать назначения препаратов железа пациентам, у которых нет дефицита этого элемента (16).
- Избыток витамина А оказывает прямое гепатотоксическое действие, поэтому этот витамин назначают только при его дефиците (17).
- С осторожностью следует применять лекарственные травы (лучше отказаться от них совсем). Многие лекарственные растения оказывают выраженное гепатотоксическое действие (18), например, ларрея трехзубчатая, окопник лекарственный, дубровник, плаун пильчатый и перец опьяняющий (кава-кава). Из-за отсутствия стандартов на пищевые добавки их составы и дозировки могут варьировать в широких пределах.
- При наличии сопутствующей жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии рекомендуют:
 - снижение веса;
 - достижение и поддержание нормального уровня триглицеридов сыворотки;
 - лечение сахарного диабета.

5. Профилактика передачи вирусов гепатита при переливании крови и продуктов крови.

Мероприятия, направленные на профилактику передачи возбудителей вирусных гепатитов при переливании крови и продуктов крови, включают:

- определение HBsAg и антител к ВГС во всех продуктах крови;
- определение антител к HBeAg и количественное определение РНК ВГС;²
- инаktivацию вирусов в препаратах, получаемых из плазмы.

6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях

Поскольку выявить всех лиц, инфицированных передающимися с кровью патогенами, невозможно, разработаны рекомендации по профилактике ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов у медицинских работников. Согласно этим рекомендациям, всех пациентов следует считать носителями возбудителей этих инфекций. Кровь и другие биологические жидкости считаются потенциальными источниками заражения, и при контакте с ними необходимо применять универсальные меры защиты. Мероприятия по профилактике вирусных гепатитов в медицинских учреждениях включают:

- контроль распространения инфекции, в частности тщательную стерилизацию медицинских и стоматологических инструментов и оборудования;
- борьбу с чрезмерным использованием парентерального введения препаратов и пропаганду методик безопасных инъекций среди медицинских работников;
- обязательную вакцинацию всех медицинских работников, контактирующих с кровью или ее компонентами, против гепатита В.

Профилактику гепатитов В и С в медицинских учреждениях проводят так же, как профилактику ВИЧ-инфекции. Более подробная информация по этому вопросу представлена в Протоколе 13 «*Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции*».

² Даже проведение такого скрининга не может полностью исключить риск передачи инфекции.

Библиография

1. Tedaldi E et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:1478–1484.
2. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients co-infected with HIV and hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97:2928–2929.
3. Rey D et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*, 2000, 18:1161–1165.
4. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatology*, 2000, 7 Suppl 1:7–8.
5. Fonseca MO et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*, 2005, 22:2902–2908.
6. Kemper CA et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(8):1327–1331.
7. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (the Pink Book) 8th edition. Atlanta, Centers for Disease Control, National Immunization Program, 2004.
8. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. *2003 Report of the Committee on Infectious Disease* (the Red Book) 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:328.
9. Mast EE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis b virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005, 54(RR-16):1–31.
10. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1880–1890.
11. Pembrea L, Newella ML, Tovob PA. The management of HCV-infected pregnant women and their children, European paediatric HCV network. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(3):515–525.
12. Ferrero S et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy. *Minerva Ginecologica*, 2005, 57(6):627–635
13. Nardone A. Transmission of HIV/AIDS in Europe continuing. *Eurosurveillance*, 2005: 10(11) (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051124.asp#1> accessed 16 February 2006).
14. Yu M, et al. Prospective study of hepatocarcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 145:1039.
15. Gabbay E et al. Endocannabinoids and liver disease: a review. *Liver International*, 2005, 25(5): 921–926.
16. Mandishona E et al. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in black Africans. *Hepatology*, 1998, 27:1563–1566.
17. Shintaku T et al. Hepatic histopathology of a vitamin A overdose in mouse liver. *Journal of Electron Microscopy*, 1998, 47(3):263–267.
18. Estes JD et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Archives of Surgery*, 2003, 138(8):852–858.



ЕВРОПА

9 Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Введение.....	351
II. Общие сведения	352
III. Принципы охраны репродуктивного и сексуального здоровья ЛЖВ.....	353
1. Общие принципы	353
2. ВИЧ-инфекция: принципы тестирования и консультирования.....	353
3. Консультирование ЛЖВ.....	353
IV. Сексуальное здоровье ЛЖВ	355
1. Сексуальный анамнез.....	355
2. Сексуальное благополучие	355
2.1. Сексуальные расстройства у женщин	356
2.2. Сексуальные расстройства у мужчин.....	356
2.3. Взаимодействие препаратов для лечения эректильной дисфункции и АРВ-препаратов.....	356
2.4. Употребление психоактивных веществ.....	359
2.5. Психическое здоровье	360
3. ИППП и другие инфекции репродуктивного тракта.....	361
3.1. Уведомление половых партнеров.....	363
3.2. Взаимодействие препаратов для лечения ИППП/других инфекций репродуктивного тракта и АРВ-препаратов	364
4. Гендерное и сексуальное насилие	365
5. Влияние инвалидизации и хронических заболеваний на сексуальное здоровье.....	366
V. Контрацепция.....	368
1. Предварительная консультация	368
2. Медицинские критерии приемлемости контрацептивов для женщин, живущих с ВИЧ.....	369
3. Основные методы контрацепции	369
3.1. Барьерные методы и спермициды	369
3.1.1. Двойная защита	369
3.1.2. Мужские латексные презервативы.....	369
3.1.3. Женские презервативы	370
3.1.4. Другие барьерные методы (влагалищные диафрагмы и шеечные колпачки)	370
3.1.5. Спермициды	370
3.2. Низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы	371
3.3. Чисто прогестинные контрацептивы	372
3.4. Комбинированные контрацептивы в виде инъекций, пластырей и влагалищных колец.....	372
3.5. Внутриматочные контрацептивы	374
3.6. Экстренная контрацепция	375
3.6.1. Схемы экстренной контрацепции с использованием мини-пилей.....	376
3.6.2. Применение ВМК для экстренной контрацепции	376
3.6.3. Мифепристон.....	377
3.7. Хирургическая стерилизация	377
3.8. Методы, основанные на признаках фертильности, и прерванный половой акт ..	377
3.9. Метод лактационной аменореи	377
3.10. Перспективы в области контрацепции	377
4. Контрацепция для женщин, получающих АРТ.....	378
4.1. Взаимодействие АРВ-препаратов и стероидов, входящих в состав гормональных контрацептивов	378

4.2. Взаимодействие АРВ-препаратов и ВМК	379
4.3. Терапевтическая эффективность эфавиренза	379
4.4. Приверженность контрацепции и лечению ВИЧ/СПИДа.....	379
5. Контрацепция для женщин, принимающих одновременно АРВ- и противотуберкулезные препараты.....	380
6. Рекомендации по контрацепции для наиболее уязвимых групп	380
6.1. Работники коммерческого секса (мужчины и женщины).....	380
6.2. Мужчины, практикующие секс с мужчинами	380
6.3. Потребители инъекционных наркотиков.....	380
7. Рекомендации по выбору метода контрацепции	380
VI. Безопасное прерывание беременности.....	382
1. Консультирование по поводу прерывания беременности	382
2. Хирургические и другие медицинские методы прерывания беременности	383
3. Помощь и методы планирования семьи после искусственного аборта а.....	384
4. Рекомендации	384
VII. Естественное или искусственное оплодотворение.....	385
1. Консультирование по репродуктивному здоровью для пар, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ	385
2. Фертильность	385
3. Продолжительность и исход беременности	386
4. Консультирование до зачатия	386
5. Снижение риска передачи ВИЧ половым путем во время зачатия.....	386
5.1. Отмывание сперматозоидов и определение ВИЧ в сперме.....	386
6. Вспомогательные репродуктивные технологии при ВИЧ-инфекции	387
6.1. Фертильные пары.....	387
6.2. Бесплодные пары	387
VIII. Цервикальные интраэпителиальные поражения и рак шейки матки.....	388
1. Первичная и последующая оценка	388
2. Общие принципы ведения пациенток с ЦИН	388
3. Лечение цервикальных интраэпителиальных поражений.....	389
4. Лечение инвазивного рака	389
5. Цитологическое исследование мазков из ануса.....	389
IX. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях.....	390
Приложение 1. Темы и вопросы, предлагаемые для сбора сексуального анамнеза	391
Приложение 2. Диагностика и лечение сифилиса у ЛЖВ	394
Приложение 3. Лечение кандидозного вульвовагинита у женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом	395
Приложение 4. Лечение бактериального вагиноза у женщин, живущих с ВИЧ	396
Приложение 5. Методы скрининга для выявления рака шейки матки.....	397
Приложение 6. Отчет об исследовании Пап-мазка по системе Бетесды 2001 г.....	398
Приложение 7. Тактика при выявлении патологии в Пап-мазках.....	399
Библиография.....	400

I. Введение

Широкое применение антиретровирусной терапии (АРТ) улучшило состояние здоровья и качество жизни людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). В связи с этим возникла необходимость во многом пересмотреть отношение к вопросам, касающимся сексуальности и репродуктивной функции этой группы населения. Основанный на правах человека подход к обеспечению сексуального и репродуктивного здоровья (СиРЗ) ЛЖВ необходим для того, чтобы:

- убедить ЛЖВ, что они могут вести нормальную половую жизнь;
- гарантировать, что эффективное лечение ВИЧ-инфекции обеспечит им возможность вести здоровую и полноценную половую жизнь;
- эффективно решать другие проблемы СиРЗ.

Протокол разработан для того, чтобы помочь медицинским специалистам в обсуждении вопросов СиРЗ при консультировании ЛЖВ (независимо от того, получают они АРТ или нет). В протоколе описаны этапы такого консультирования, основанные на документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и других имеющихся данных.

II. Общие сведения

Репродуктивное здоровье отражает состояние репродуктивной системы и связанных с ней процессов и функций на протяжении всей жизни человека. Это означает, что человек способен вести полноценную и безопасную половую жизнь, может иметь детей и самостоятельно решать, иметь или не иметь их, а если иметь, то когда и сколько (1).

Сексуальное и репродуктивное здоровье – не синонимичные, но близкие по смыслу понятия (2). Понятие сексуального здоровья охватывает не только позитивные аспекты сексуальности и сексуальных отношений, но и проблему власти в таких отношениях, включая принуждение, насилие и дискриминацию. Сексуальное здоровье – это «оздоровление жизни и межличностных отношений, а не только консультирование и помощь, относящиеся к деторождению и заболеваниям, передаваемым половым путем» (1).

Для достижения и поддержания СиРЗ человек должен иметь право самому контролировать сексуальность и деторождение, а также иметь доступ к соответствующей медицинской помощи (2). Проблемами СиРЗ занимаются врачи разных специальностей – от врачей общей практики в Западной Европе до акушеров-гинекологов, урологов, дерматовенерологов и сексопатологов в Восточной Европе – работающие в центрах планирования семьи, здоровья молодежи и в клиниках, специализирующихся на лечении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Врачи, занимающиеся охраной репродуктивного здоровья, должны использовать любую возможность для того, чтобы убедить своих пациентов добровольно пройти тестирование на ВИЧ, а также провести с ними консультирование по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции. Они должны прилагать все усилия, что облегчить доступ ЛЖВ к соответствующей медицинской помощи. В свою очередь врачи, занимающиеся лечением ВИЧ-инфекции, должны владеть информацией о репродуктивных правах ЛЖВ и имеющихся для них возможностях выбора и направлять в соответствующие службы по охране репродуктивного здоровья для получения квалифицированной помощи.

В Европе особенно важно повысить доступность служб по охране репродуктивного здоровья для женщин – потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Они редко обращаются в медицинские учреждения, специализирующиеся на проблемах репродуктивного здоровья, и могут ошибочно считать себя бесплодными из-за аменореи, вызванной употреблением наркотиков.

III. Принципы охраны репродуктивного и сексуального здоровья ЛЖВ

1. Общие принципы

- При предоставлении услуг по охране репродуктивного здоровья необходимо соблюдение основных прав человека – отсутствие дискриминации, возможность участия в принятии решений и ответственность.
- Медицинская помощь должна быть всесторонней и ориентированной на пациента/пациентку, то есть отвечать потребностям ЛЖВ на протяжении всей их жизни.
- ЛЖВ не должны подвергаться дискриминации, независимо от факторов риска, связанных с их поведением.
- Женщину нельзя принуждать прервать беременность из-за того, что она инфицирована ВИЧ.
- Конфиденциальность – главный принцип предоставления услуг ЛЖВ, в том числе услуг по охране СиРЗ.

В основе перечисленных принципов лежит право ЛЖВ:

- иметь полную и точную информацию о состоянии своего СиРЗ и возможностях его поддержания;
- иметь или не иметь детей и принимать информированное решение по этому вопросу;
- иметь доступ к тому же полному набору услуг по СиРЗ, который предоставляется тем, кто не инфицирован ВИЧ;
- не подвергаться стигматизации и дискриминации при получении медицинской помощи;
- рассчитывать на конфиденциальность и уважение своих прав со стороны медицинских работников;
- участвовать в разработке политики и программ, имеющих отношение к проблемам ЛЖВ.

2. ВИЧ-инфекция: принципы тестирования и консультирования

Тестирование на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и консультирование должно быть предложено клиентам и их партнерам при следующих обстоятельствах:

- диагностика или лечение ИППП и других инфекций репродуктивного тракта (ИРТ);
- консультирование по вопросам контрацепции (подчеркнуть, что важно знать ВИЧ-статус при выборе метода контрацепции);
- планирование беременности [для того, чтобы свести к минимуму риск передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР)];
- дородовое наблюдение (для того, чтобы правильно планировать ведение беременности и родов и предупредить ПМР);¹
- наблюдение за новорожденным (для того, чтобы выбрать безопасный метод кормления, если ВИЧ-статус матери неизвестен);
- консультирование по поводу нежелательной беременности;
- скрининг на рак шейки матки;
- социальная работа, особенно в группах риска ВИЧ-инфекции, например, среди потребителей инъекционных наркотиков, мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), работников коммерческого секса.

¹ Более подробная информация представлена в Протоколе 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку».

3. Консультирование для ЛЖВ

Необходимо, чтобы каждый человек, инфицированный ВИЧ, обратившийся в службы СиРЗ, получил соответствующее консультирование по следующим вопросам:

- менее рискованное сексуальное поведение и ведение переговоров с партнером (инфицированным или не инфицированным ВИЧ) о безопасном сексе;
- причины и лечение сексуальных расстройств;
- планирование семьи и контрацепция;
- скрининг на рак шейки матки;
- ИППП;
- вакцинация против гепатита В;
- употребление наркотиков;
- взаимодействия между антиретровирусными (АРВ)-препаратами и другими лекарственными средствами;
- взаимодействия между контрацептивами и наркотиками.

Психологическая поддержка и направление в другие учреждения для оказания, если необходимо, дальнейшей помощи является важной частью консультирования.

IV. Сексуальное здоровье ЛЖВ

Сексуальное здоровье определяется множеством аспектов (3), включая:

- сексуальное благополучие (удовлетворение, получение удовольствия и отсутствие сексуальных расстройств);
- отсутствие/наличие ВИЧ-инфекции, ИППП и других ИРТ;
- состояние ментального здоровья;
- насилие, связанное с гендером и сексуальностью;
- инвалидность, связанную с соматическими заболеваниями, и хронические заболевания;
- нежелательную беременность и небезопасный аборт;
- бесплодие.

1. Сексуальный анамнез

Данные сексуального анамнеза необходимо собирать одновременно со сбором медицинского анамнеза. Они помогут медицинскому работнику обсудить стратегии по снижению риска для предупреждения дальнейшей передачи ВИЧ (например, уменьшение числа половых партнеров и использование презервативов) и также понять, куда следует направлять пациентов (4, 5).

Персонал, предоставляющий медицинские услуги, не имеет права относиться с осуждением к сексуальной жизни пациентов, даже если считает, что она слишком интенсивная или не стандартная. Отношение медицинского персонала будет влиять на качество и эффективность помощи, предоставляемой ЛЖВ. Необходимо, чтобы медицинский работник:

- был готов и умел свободно и откровенно обсуждать вопросы, связанные с сексуальными отношениями, и другие деликатные темы;
- имел навыки для сбора исчерпывающего сексуального анамнеза;
- мог предоставить помощь в решении проблем СиРЗ, с которыми сталкиваются пациенты (4);
- был восприимчив к потребностям ЛЖВ, которые могут подвергаться насилию;
- владеть имеющейся на сегодняшний день информацией и направлять пациентов к соответствующим специалистам (5, 6).

Важнейшая обязанность всех медицинских работников – использовать свои профессиональные навыки в соответствии с медицинской этикой и законодательством конкретной страны. Основные этические принципы медицинской профессии:

- нанесение вреда;
- уважение прав пациента;
- гарантия получения информированного согласия;
- соблюдение врачебной тайны.

Перечень тем и примерные вопросы, которые можно использовать для сбора сексуального анамнеза, представлены в Приложении 1.

2. Сексуальное благополучие

Многие проблемы сексуального здоровья, с которыми сталкиваются ЛЖВ, сходны с подобными проблемами людей, не инфицированных ВИЧ, однако некоторые из них особенно касаются пациентов с ВИЧ-инфекцией.

2.1. Сексуальные расстройства у женщин

Согласно немногочисленным данным, у женщин после выявления ВИЧ-инфекции часто возникают сексуальные расстройства. Они могут быть обусловлены:

- психологическими факторами (депрессия после постановки диагноза, тревожность, раздражительность, потеря самоуважения, изменение/ухудшение внешнего вида, изменение взаимоотношений с партнером, социальная изоляция и боязнь заразить других);
- медицинскими факторами (эндокринные нарушения, вегетативная и периферическая нейропатия, желудочно-кишечные нарушения, головная боль);
- перенесенное насилие и связанные с ним стресс и травма;
- липодистрофия – побочный эффект АРТ, который может приводить к стигматизации и лишению всего, что имеет отношение к сексу («сексуальная изоляция») (7–9);
- редкие сексуальные контакты, избегание сексуальных контактов и ограничение общения с окружающими (10).

2.2. Сексуальные расстройства у мужчин

У ВИЧ-инфицированных мужчин АРТ ассоциировалась со снижением полового влечения, эректильной дисфункцией (ЭД) и повышением уровня эстрадиола в сыворотке (11). Клинические признаки сексуальных расстройств у мужчин представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинические признаки сексуальных расстройств у мужчин	
Клинические признаки	Возможная причина
Анамнез	
Внезапное появление	Психогенная импотенция (диагноз ВИЧ-инфекции, тревожность)
Отсутствие ночной и утренней эрекции	Сосудистые и нервные болезни
Потеря эрекции после введения полового члена	Тревожность или «синдром обкрадывания»
Физикальное исследование	
Ослабление пульса на бедренных или периферических артериях	Сосудистые болезни
Атрофия яичек, потеря мышечной массы, отсутствие волос на лице и теле	Гипогонадизм
Лабораторные исследования	
Низкий уровень свободного тестостерона, высокий уровень пролактина, снижение или повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки	Эндокринные заболевания
Изменение липидного профиля	Атеросклероз

Источник: Colson & Sax, 2000 (12).

2.3. Взаимодействие препаратов для лечения эректильной дисфункции и АРВ-препаратов

Сексуальные расстройства, включая снижение интереса к сексу, часто отмечаются у женщин и мужчин, получающих АРТ, в которую входят ингибиторы протеазы (ИП) (13, 14). Переход ВИЧ-инфицированных пациентов на схемы, не содержащие ИП, может уменьшать некоторые симптомы сексуальной дисфункции (15). У некоторых мужчин силденафил (Виагра) или гидрохлорид апоморфина могут улучшать эрекцию (16). Рекреационное использование Виагры распространено среди некоторых групп пациентов (17, 18). При назначении АРВ-препаратов и препаратов для лечения ЭД необходимо учитывать возможные побочные эффекты и лекарственные взаимодействия (см. табл. 2).

Таблица 2. Взаимодействие между препаратами для лечения ЭД и АРВ-препаратами							
Препарат для лечения ЭД	Доза препарата для лечения ЭД	АРВ-препарат	Доза АРВ-препарата	Влияние препарата для лечения ЭД на уровни АРВ-препаратов	Влияние АРВ-препарата на уровни препарата для лечения ЭД	Возможный клинический эффект	Рекомендации
Силденафил (Виагра)	–	Ампрена-вир	–	–	Не изучено. Может повышать уровни силденафила.	Усиление действия силденафила (артериальная гипотония, приапизм)	Начальная доза силденафила -25 мг через день или 1 раз в сутки; затем коррекция дозы по показаниям; не рекомендуется принимать больше 25 мг в течение 48 часов.
	25 мг однократно	Индина-вир	800 мг 3 раза в сутки	Индинавир: ПФК ↑ на 11%, C_{max} ↑ на 48%	Силденафил: ПФК ↑ на 340%; C_{max} ↑ на 300% (уровни ПФК и C_{max} превышают таковые при приеме 100 мг силденафила однократно).	Усиление действия силденафила (артериальная гипотония, приапизм)	Принимать силденафил за 30–45 мин до полового акта; затем коррекция дозы по показаниям. Не рекомендуется принимать больше 25 мг в течение 48 часов.
	–	Лопина-вир/рито-навир	–	–	Не изучено. Может повышать уровни силденафила.	Усиление действия силденафила (артериальная гипотония, приапизм)	Принимать силденафил за 30–45 мин до полового акта; затем коррекция дозы по показаниям. Не рекомендуется принимать больше 25 мг в течение 48 часов.
	–	Нелфина-вир	–	–	Не изучено. Может повышать уровни силденафила.	Усиление действия силденафила (артериальная гипотония, приапизм)	Принимать силденафил за 30–45 мин до полового акта; затем коррекция дозы по показаниям. Не рекомендуется принимать больше 25 мг в течение 48 часов.

Препарат для лечения ЭД	Доза препарата для лечения ЭД	АРВ-препарат	Доза АРВ-препарата	Влияние препарата для лечения ЭД на уровни АРВ-препаратов	Влияние АРВ-препарата на уровни препарата для лечения ЭД	Возможный клинический эффект	Рекомендации
	25 мг однократно	Нелфина-вир	1250 мг каждые 12 ч	Не изучено	Изменения статистически не значимы.	–	Коррекция дозы не требуется
	100 мг однократно	Ритонавир	300, 400 и 500 мг 2 раза в сутки на 2-е, 3-и и 4–8-е сутки соответственно	–	Силденафил: ПФК ↑ на 1000%, C_{\max} ↑ на 290%; T_{\max} : задержка на 3 ч	Усиление действия силденафила (артериальная гипотония, приапизм)	Начать лечение с дозы 25 мг. Не принимать больше 25 мг в течение 48 часов.
	–	Саквина-вир	–	–	Силденафил: ПФК ↑ на 200–1100%	Усиление действия силденафила (головная боль, приливы, приапизм)	Принимать силденафил за 30–45 мин до полового акта; затем коррекция дозы. Не принимать больше 25 мг в течение 48 часов.
Тадалафил (Сиалис)	–	Лопина-вир/ритонавир	–	–	Не изучено. Может повысить уровни тадалафила.	Усиление действия тадалафила (артериальная гипотония, приапизм)	Не назначать вместе. Предложить альтернативные препараты: силденафил или варденафил.
	20 мг однократно	Ритонавир	200 мг 2 раза в сутки	–	–	Усиление действия тадалафила (артериальная гипотония, приапизм)	Не принимать больше 10 мг тадалафила в течение 72 часов.

Препарат для лечения ЭД	Доза препарата для лечения ЭД	АРВ-препарат	Доза АРВ-препарата	Влияние препарата для лечения ЭД на уровни АРВ-препаратов	Влияние АРВ-препарата на уровни препарата для лечения ЭД	Возможный клинический эффект	Рекомендации
Варденафил (Левитра)	10 мг однократно	Индинавир	800 мг каждые 8 часов	Не изучено	Варденафил: ПФК ↑ в 16 раз; C_{\max} ↑ в 7 раз, $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза	Усиление действия варденафила (артериальная гипотония, тошнота, приапизм, обмороки)	Начать с низкой дозы варденафила, затем подбирать дозу до эффекта. Не рекомендуется принимать больше 2,5 мг в течение 24 часов.
	–	Лопинавир/ритонавир	–	–	Не изучено. Может повышать уровни варденафила.	Усиление действия варденафила (артериальная гипотония, приапизм и т. д.)	Начальная доза варденафила 5 мг 1 раз в сутки, затем коррекция дозы. Не рекомендуется принимать больше 20 мг в течение 48 часов

ПФК – площадь под фармакокинетической кривой; C_{\max} – максимальная сывороточная концентрация; $T_{1/2}$ – период полувыведения (полужизни); T_{\max} – время достижения максимальной концентрации; ↑ – повышается.

Источник: адаптировано из HIV InSite, 2005 (19).

2.4. Употребление психоактивных веществ

Когда пациенту или пациентке задают вопросы о сексуальных практиках, важно отметить все препараты и вещества, которые он/она принимает, включая рекреационные наркотики и нелегальные наркотики, алкоголь, а также растительные препараты и средства альтернативной медицины. Употребление психоактивных веществ ЛЖВ может повышать вероятность рискованных форм сексуального поведения и риск передачи ВИЧ. Кроме того, если пациент/пациентка с ВИЧ-инфекцией получает или собирается начать АРТ, необходимо проанализировать возможные взаимодействия психоактивных веществ и АРВ-препаратов и обсудить этот вопрос. В табл. 3 суммированы некоторые взаимодействия между алкоголем/марихуаной и АРВ-препаратами. (Подробнее см. в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».)

Таблица 3. Взаимодействие АРВ-препаратов с алкоголем/марихуаной							
Вещество	АРВ-препарат	Доза АРВ-препарата	Доза психоактивного вещества	Влияние вещества на уровень АРВ-препаратов	Влияние АРВ-препарата на уровень вещества	Возможный клинический эффект	Рекомендации
Алкоголь	Абакавир	600 мг/сут	0,7 г/кг массы тела	ПФК абакавира ↑ 41%; T _{1/2} ↑ 26%	Не имеет клинического значения	—	Коррекция дозы не требуется
	Ампренавир	—	—	—	—	Токсичность пропиленгликоля [ацидоз, угнетение центральной нервной системы (ЦНС)]	При назначении ампренавира в виде раствора для приема внутрь рекомендовать воздерживаться от приема алкоголя. Можно назначать ампренавир в капсулах.
Марихуана (тетрагидроканнабинол - ТГК)	Индинавир	800 мг каждые 8 часов в течение 21 суток (фармакокинетика оценивалась на 14-е сут)	Сигареты с 4% ТДК	Индинавир: ПФК – изменения статистически не значимы; Стах – изменения статистически не значимы, C _{min} ↓ на 34%	Не имеет клинического значения.	—	Коррекция дозы не требуется
	Нелфинавир	750 мг 3 раза в сутки	Сигареты с 4% ТДК или с 2,5 мг дронабинола 3 раза в сутки	Нелфинавир: ПФК – изменения статистически не значимы; C _{max} ↓ на 17%; C _{min} – изменения статистически не значимы	Не имеет клинического значения.	—	Коррекция дозы не требуется

ПФК – площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} – максимальная сывороточная концентрация; C_{min} – минимальная сывороточная концентрация; T_{1/2} – период полувыведения; ↑ – повышается; ↓ – понижается.

Источник: HIV InSite, 2005; New York State Department of Health AIDS Institute, 2006 (19, 20).

2.5. Психическое здоровье

Причиной сексуальных расстройств у ЛЖВ может быть депрессия, возникающая после того, как пациент узнает о своем диагнозе. Поскольку не все ЛЖВ нуждаются в лечении антидепрессантами, важную роль в этом случае играет психологическая поддержка, которая может помочь им наладить здоровую сексуальную жизнь. У некоторых пациентов, которые были направлены к психотерапевту после постановки диагноза ВИЧ-инфекции и получали антидепрессанты, наблюдались сексуальные расстройства, вызванные побочным действием этих препаратов. Если антидепрессанты старых поколений вызывают сексуальные расстройства, можно использовать современные препараты, которые практически не взаимодействуют с другими лекарственными средствами (см. табл. 4) (6).

Таблица 4. Антидепрессанты, вызывающие сексуальные расстройства (мужчины и женщины)		
Антидепрессант	Терапевтическая доза	Потенциальный клинический эффект, вызванный взаимодействием с АРВ-препаратами
Флуоксетин (Прозак)	10–40 мг/сут	Усиление действия делавирдина, ритонавира. Возможно усиление действия флуоксетина
Пароксетин (Паксил)	10–40 мг/сут	Ослабление действия пароксетина при одновременном назначении с фосампренавиром
Сертралин (Золофт)	50–100 мг/сут	Взаимодействие с АРВ-препаратами маловероятно
Венлафаксин длительного действия (Эффексор XR)	75–375 мг/сут	Возможно повышение сывороточной концентрации венлафаксина при одновременном назначении с АРВ-препаратами
<i>Препараты, которые могут быть альтернативой у больных с сексуальными расстройствами, связанными с приемом антидепрессантов</i>		
Бупропион (амфегу-тамон) с замедленным высвобождением (Веллбутрин SR)	Не превышать дозу 400 мг/сут (принимать в несколько приемов), поскольку повышен риск судорожных припадков, особенно у пациентов, имеющих другие факторы риска	Клинически значимое взаимодействие с ИП маловероятно (в предварительных экспериментах <i>in vitro</i> установлено, слабое ингибирующее действие ритонавира)
Миртазапин (Ремерон)	15–45 мг/сут	Возможно повышение сывороточной концентрации миртазапина при одновременном назначении с ритонавиром

Источник: HIV/AIDS Bureau, 2003; Colson & Sax, 2000; Anderson, 2005 (6, 12, 21).

3. ИППП и другие инфекции репродуктивного тракта

Ведение пациентов с ИППП и другими ИРТ должно включать:

- сбор медицинского и сексуального анамнеза;
- получение информированного согласия на исследования и процедуры;
- физикальное исследование;
- диагностику ИППП и других ИРТ;
- профилактические мероприятия (например, вакцинацию против гепатита В);
- лечение (при необходимости) с учетом взаимодействия назначенных препаратов с АРВ-препаратами;
- при ИППП – уведомление полового партнера и меры, предусмотренные охраной общественного здоровья;
- консультирование по вопросам снижения риска и при необходимости направление к соответствующим специалистам;
- составление графика последующих визитов для наблюдения и консультирования.

В целом ведение ЛЖВ с ИППП и другими ИРТ не отличается от ведения пациентов, не инфицированных ВИЧ, за исключением ряда особенностей.

- Клиническая картина ИППП может меняться в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.
- Может потребоваться более длительное лечение.
- При назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать их взаимодействие с АРВ-препаратами.
- У ЛЖВ требуется тщательное наблюдение в связи с быстрым прогрессированием и частыми рецидивами инфекций.

Лечение сифилиса, кандидозного вульвовагинита (КВВ) и бактериального вагиноза (БВ) у ЛЖВ подробно описано в Приложениях 2–4.

У ВИЧ-инфицированных женщин выше частота и/или тяжесть перечисленных ниже ИППП, других ИРТ и их осложнений:

- воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ);²
- инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), которая приводит к цервикальной дисплазии (22–24);
- цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН);³
- грибковые инфекции влагалища.

У MSM, независимо от ВИЧ-статуса, широко распространены следующие заболевания: хламидийный проктит, сифилис, гонорея, генитальный герпес [вызванный вирусом простого герпеса (ВПГ)], венерическая лимфогранулема (ВЛГ), анальный герпес и анальная дисплазия (26–32). Кроме того, анальный рак строго ассоциируется с ВПЧ-инфекцией и чаще встречается у ВИЧ-инфицированных MSM (различия статистически значимы) (33, 34).

Использование тех или иных методов диагностики зависит от имеющихся ресурсов и распространенности конкретных ИППП (см. табл. 5). Врачи должны руководствоваться местными рекомендациями по диагностике и лечению ИППП.

Таблица 5. Диагностика ИППП у ЛЖВ			
Метод исследования	Обоснование или группы риска	Результат	Рекомендации
Реакция преципитации с кардиолипновым антигеном в сыворотке (VDRL) или плазме (RPR)*	Массовые обследования на сифилис	Отрицательный	Повторять исследование каждые 3–6 месяцев, консультирование по вопросам профилактики ИППП
		Положительный	Лечение сифилиса следует проводить в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ИППП (http://www.iusti.org/guidelines.pdf) (35). См. также Приложение 2.
Цитологическое исследование мазков с шейки матки (Пап-мазок)	Выявление клеточных изменений	См. раздел VIII	См. раздел VIII и Приложение 5 ниже.
Выявление <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Все женщины после предварительного цитологического исследования Пап-мазка; мужчины при наличии симптомов	Отрицательный	Консультирование по вопросам профилактики ИППП; повторить исследование, если необходимо.
		Положительный	Назначить лечение; направить на обследование и лечение половых партнеров пациента, с которыми он имел контакты в течение последних 2 месяцев.
Выявление <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Neisseria gonorrhoeae</i> в мазках из уретры	MSM	Отрицательный	Повторять исследование ежегодно; консультирование по вопросам профилактики ИППП.

² Отмечено, что в некоторых городских популяциях женщин репродуктивного возраста ВЗОМТ иногда сопутствуют эпидемии ВИЧ-инфекции (6).

³ Значительно чаще встречается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (25).

Метод исследования	Обоснование или группы риска	Результат	Рекомендации
		Положительный	Назначить лечение; направить на обследование и лечение половых партнеров пациента, с которыми он имел контакты в течение последних 2 месяцев.
Выявление <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Neisseria gonorrhoeae</i> в мазках из глотки	Мужчины и женщины, практикующие орально-генитальные половые контакты	Отрицательный	Повторять исследование ежегодно; консультирование по вопросам профилактики ИППП.
		Положительный	Назначить лечение; направить на обследование и лечение половых партнеров пациента, с которыми он имел контакты в течение последних 2 месяцев.
Выявление <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Neisseria gonorrhoeae</i> в мазках из прямой кишки	Мужчины и женщины, практикующие пассивные анальные контакты	Отрицательный	Повторять исследование ежегодно; консультирование по вопросам профилактики ИППП
		Положительный	Назначить лечение; направить на обследование и лечение половых партнеров пациента, с которыми он имел контакты в течение последних 2 месяцев.
Венерическая лимфогранулема	MCM	Положительный	Назначить лечение; направить на обследование и лечение половых партнеров пациента, с которыми он имел контакты в течение последнего месяца.

* VDRL (тест на стекле Исследовательской лаборатории венерических болезней); RPR (тест быстрых плазменных реактивов).

Источник: United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Bureau, 2003 (6).

3.1. Уведомление половых партнеров

Очень важно, чтобы лечение ИППП получили все партнеры ВИЧ-инфицированных пациентов с ИППП; в противном случае высока вероятность реинфекции. Предварительно необходимо оценить безопасность и последствия такого уведомления (оценка риска насилия со стороны интимного партнера). Затем, в соответствии с протоколами и требованиями местных органов здравоохранения, пациентам предлагают уведомить своих половых партнеров о необходимости обследования и лечения. Стратегии по ведению партнеров основаны на предположении, что сексуальные партнеры пациентов, которым поставлен диагноз ИППП, скорее всего, инфицированы этим же возбудителем, но не обращаются к врачу, поскольку у них отсутствуют симптомы. Необходимо обсудить с пациентом различные варианты уведомления и лечения половых партнеров. В зависимости от имеющихся у медицинского работника ресурсов и индивидуальной ситуации пациента варианты уведомления полового партнера(ов) могут быть следующими:

- пациент(ка) информирует партнера и приводит его на обследование;
- медицинский работник организует уведомление партнера с последующим обследованием и лечением;
- в редких случаях пациент(ка) передает назначенные препараты партнеру без его предварительного обследования (36–38).⁴

⁴ Такая тактика лечения нежелательна, поскольку половой партнер может быть инфицирован несколькими ИППП, в том числе ВИЧ-инфекцией, а также из-за риска аллергических реакций, взаимодействия лекарственных препаратов, этических и юридических проблем.

3.2. Взаимодействие препаратов для лечения ИППП/других инфекций репродуктивного тракта и АРВ-препаратов

Если ЛЖВ получают АРТ, необходимо учесть возможные взаимодействия АРВ-препаратов с препаратами для лечения других ИППП и обсудить этот вопрос с пациентами/пациентками (см. табл. 6).

Таблица 6. Взаимодействие препаратов для лечения ИППП/других ИРТ и АРВ-препаратов								
Препарат для лечения ИППП и других ИРТ	Дозы препарата для лечения ИППП и других ИРТ	АРВ-препарат	Дозы АРВ-препаратов	Влияние препарата для лечения ИППП/ИРТ на концентрацию АРВ-препаратов	Влияние АРВ-препарата на концентрацию препарата для лечения ИППП/ИРТ	Потенциальный клинический эффект	Рекомендации	Альтернативные препараты
Азитромицин	600 мг однократно	Эфавиренз	400 мг в течение 7 суток	Изменения статистически не значимы	ПФК азитромицина: изменения статистически не значимы; C_{max} ↑ на 22%	—	Коррекция дозы не требуется	—
	1200 мг однократно	Индинавир	800 мг 3 раза в сутки	Изменения статистически не значимы	—	—	Коррекция дозы не требуется	—
Котримоксазол (ТМП/СМК)	160/800 мг каждые 12 часов в течение 7 суток	Индинавир	400 мг каждые 6 часов в течение 7 суток	Изменения статистически не значимы	ПФК ТМП: ↑ на 19%; ПФК СМК: изменения статистически не значимы	—	Коррекция дозы не требуется	—
Метронидазол (Флагил)	—	Ампренавир	Раствор для приема внутрь (содержит пропиленгликоль)	—	—	Токсическое действие пропиленгликоля (ацидоз, угнетение ЦНС)	Не применять одновременно с пероральным раствором ампренавира	Ампренавир в капсулах
	—	Лопинавир/ритонавир	Раствор для приема внутрь (содержит алкоголь)	—	—	Антабусная реакция (артериальная гипотония, головная боль, тошнота, рвота)	Не применять одновременно; рассмотреть возможность приема лопинавира/ритонавира в капсулах	—
—	—	Ритонавир	Раствор для приема внутрь (содержит алкоголь) и капсулы	—	—	Антабусная реакция (головная боль, артериальная гипотония, приливы, рвота)	Не применять одновременно	—
Сульфаметоксазол	1000 мг однократно	Диданозин	200 мг (забуференный порошок) однократно	Изменения статистически не значимы	Изменения статистически не значимы	—	Коррекция дозы не требуется	—

Препарат для лечения ИППП и других ИРТ	Дозы препарата для лечения ИППП и других ИРТ	АРВ-препарат	Дозы АРВ-препаратов	Влияние препарата для лечения ИППП/ИРТ на концентрацию АРВ-препаратов	Влияние АРВ-препарата на концентрацию препарата для лечения ИППП/ИРТ	Потенциальный клинический эффект	Рекомендации	Альтернативные препараты
Триметоприм (Тримпекс)	200 мг однократно	Диданозин	200 мг (забуференный порошок) однократно	ПФК диданозина: изменения статистически не значимы; C_{max} ↑ на 17%	ПФК триметоприма: изменения статистически не значимы; C_{max} ↓ на 22%	—	Коррекция дозы не требуется	—
Фамцикловир (Фамвир)	500 мг однократно	Эмтрицитабин	200 мг внутрь однократно	Изменения статистически не значимы	—	Изменения статистически не значимы	Коррекция дозы не требуется	—
Ципрофлоксацин	750 мг каждые 12 часов в течение 3 суток	Диданозин	200 мг (забуференный порошок) каждые 12 часов в течение 3 суток	ПФК диданозина: ↓ на 16%; C_{max} ↓ на 28%	ПФК ципрофлоксацина: ↓ в 15 раз (при одновременном назначении); на 26%, если ципрофлоксацин назначают за 2 ч до или через 6 ч после диданозина	↓ действия ципрофлоксацина	Рассмотреть возможность назначения диданозина в капсулах в кислотоустойчивой оболочке или назначить прием таблеток/суспензии диданозина за 6 часов до или через 2 часа после приема ципрофлоксацина	—
	750 мг однократно	Диданозин	400 мг (капсулы в кислотоустойчивой оболочке) однократно	Не изучена	Изменения статистически не значимы	—	Коррекция дозы не требуется	—
Эритромицин основание	—	Ампренавир	—	Не изучена; могут ↑ уровни ампренавира	Не изучена; могут ↑ уровни эритромицина	—	Целесообразность коррекции дозы не установлена	Азитромицин, кларитромицин
	250 мг 4 раза в сутки в течение 7 суток	Саквинавир	1200 мг 3 раза в сутки	ПФК саквинавира: ↑ на 99%; C_{max} ↑ на 106%	—	↑ действие саквинавира	Целесообразность коррекции дозы не установлена	—

ПФК – площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} – максимальная сывороточная концентрация; ↑ – увеличивается; ↓ – уменьшается.

Источник: HIV InSite, 2005 (19).

4. Гендерное и сексуальное насилие

Гендерное и сексуальное насилие разрушительным образом воздействует на физические, эмоциональные и социальные аспекты жизни жертвы. Медицинские работники смогут предложить жертвам насилия более эффективное лечение ВИЧ/СПИДа, если поймут, с какими проблемами они сталкиваются. Во многих случаях жертва (чаще всего это женщина) рискует заразиться от насильника ВИЧ-инфекцией, но, кроме этого, соответствующий диагноз ей может быть поставлен только на поздних стадиях болезни, так как из-за низкой самооценки, социально-экономических условий или жестокого обращения жертва насилия не обращается к врачу (39, 40).

Тактика ведения ЛЖВ, перенесших насилие, требует от медицинского работника соблюдения определенных условий (39, 41–44).

- Обязательная оценка возможности насилия у всех ВИЧ-инфицированных женщин (и при необходимости у мужчин).
- Считать сохранение здоровья и благополучия пациентов основным приоритетом своей деятельности. Руководящими принципами должны быть – «безопасность прежде всего» и «не навреди».
- Избегать вопросов, которые могут нанести пациентке/пациенту дополнительную травму и спровоцировать сильную эмоциональную реакцию, стать причиной стресса или негативных суждений.
- Быть готовым сострадать и поддерживать пациентку/пациента.
- Быть готовым обеспечить соответствующую помощь, последующее наблюдение и направление в службы поддержки.
- Соблюдать конфиденциальность.
- При уведомлении полового партнера учитывать возможные последствия для жертвы, если именно он и окажется насильником. Если такое уведомление обязательно, необходимо проинформировать пациентку/пациента о последствиях разглашения до того, как пациентка/пациент назовет имя партнера.
- Поддерживать решение пострадавшей или пострадавшего от насилия предъявить иск насильнику или виновнику жестокого обращения. Уважать желания пациентки/пациента, поскольку ее или его согласие на любые действия в отношении насильника является обязательным. По закону исключения составляют только случаи насилия в отношении несовершеннолетних.
- Быть готовым к немедленному вмешательству, если жертва или ее близкие считают, что им грозит опасность.
- Обеспечить психологическую поддержку или направить пациентку/пациента к специалисту, который может предоставить такую поддержку, или, если необходимо, к консультанту по юридическим вопросам.
- Проконсультировать по вопросам постконтактной профилактики (предупреждение ИППП, посткоитальная контрацепция и т. д.). (Более подробная информация содержится в Протоколе 13 «Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции».)

5. Влияние инвалидизации и хронических заболеваний на сексуальное здоровье

У людей с физическими недостатками, сенсорными нарушениями, а также с нарушением интеллекта и психическими отклонениями риск заражения и передачи ВИЧ, потребления наркотиков и ограниченного доступа к услугам и вмешательствам выше по сравнению с другими людьми (45, 46). ЛЖВ, у которых имеются физические недостатки и хронические заболевания, сталкиваются с теми же проблемами сексуального здоровья, что и люди, не инфицированные ВИЧ и не имеющие вышеуказанных проблем со здоровьем. Однако у них часто возникают дополнительные препятствия на пути получения соответствующей помощи из-за:

- невозможности добраться до медицинского учреждения вследствие ограничения самостоятельного передвижения или зависимости от других лиц;
- сложностей в общении (отсутствие переводчиков – в том числе сурдопереводчиков, сложность и запутанность объяснений, использование сложной для понимания терминологии и т.п.);
- предвзятости и враждебности по отношению к лицам гомосексуальной ориентации и ВИЧ-инфицированным, а также ошибочного мнения медицинских работников о том, что инвалиды не имеют сексуальных отношений.

Инвалиды, особенно женщины, часто становятся жертвами насилия и жестокого обращения. Это обусловлено:

- слабостью и незащищенностью;
- потребностью в уходе;
- социальной изоляцией;
- материальной зависимостью;
- ограниченной доступностью медицинской помощи;
- недостатком знаний о безопасном сексуальном поведении;
- недоверием со стороны окружающих (47–49).

Медицинские работники должны обеспечить ЛЖВ, имеющим инвалидность и хронические заболевания, поддержку, лечение и доступ к помощи в том же объеме, в каком подобные услуги предоставляется лицам без инвалидности. Спектр возможных психических и физических отклонений может быть очень широк, и, возможно, понадобится решение особых сексуальных проблем. Медицинские работники должны быть готовы:

- обеспечить пациентам широкий доступ к информации, уходу и лечению;
- выявлять и лечить потребителей психоактивных веществ;
- выявлять случаи гендерного насилия;
- направлять пациентов в организации, оказывающие помощь инвалидам, потребителям наркотиков, жертвам гендерного насилия и т.д.;
- определять уровень знаний пациентов и их навыков вести переговоры о безопасном сексе;
- оценить уровень поддержки, которую могут предоставить другие службы и члены семьи пациента в отношении контрацепции и безопасных сексуальных практик;
- адаптировать информацию о безопасном сексе к нуждам инвалидов и больных хроническими заболеваниями;
- учитывать противопоказания к использованию АРТ и других препаратов, необходимых для лечения физических недостатков/хронических заболеваний;
- координировать действия с другими медицинскими работниками и службами.

V. Контрацепция

Представленные в этом разделе рекомендации по методам контрацепции основаны на данных, детально изложенных в справочнике ВОЗ по критериям приемлемости использования контрацептивов. ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) включены в руководство как один из факторов, определяющих приемлемость каждого из основных методов контрацепции (50).

1. Предварительное консультирование

Кроме медицинских критериев приемлемости при выборе метода контрацепции необходимо также учитывать социальные, культурные и поведенческие особенности пациентов. Рекомендации по контрацепции должны быть индивидуальными, отвечать требованиям каждой женщины или пары и учитывать стадию ВИЧ-инфекции, лечение, образ жизни и личные пожелания. Только сама женщина наилучшим образом может оценить, какие достоинства и недостатки могут иметь для нее предлагаемые методы. Окончательное решение о выборе метода контрацепции должна сделать сама пациентка (или пациент). Для принятия решения необходима следующая информация:

- эффективность метода;
- как его правильно применять;
- достоинства и недостатки;
- распространенные побочные эффекты;
- симптомы и признаки, при появлении которых необходимо обратиться к врачу;
- стоимость и удобство применения;
- эффективность метода в отношении риска передачи ИППП, включая ВИЧ-инфекцию.

Консультирование должно помочь женщинам, живущим с ВИЧ, принять решение, касающееся деторождения. Следовательно им необходима следующая информация:

- эффективность методов контрацепции для предупреждения беременности и передачи возбудителей ИППП;
- влияние прогрессирования ВИЧ-инфекции на здоровье;
- эффективность и доступность АРВ-препаратов;
- наличие служб, предоставляющих АРТ;
- взаимодействие АРВ-препаратов и контрацептивов;
- риск передачи ВИЧ-инфекцией неинфицированному партнеру при попытке забеременеть;
- возможное влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности, включая неблагоприятные исходы;
- риск ПМР, а также преимущества и недостатки стратегий, направленных на его снижение, включая использование АРВ-профилактики, кесарева сечения и искусственного вскармливания;⁵
- возможный риск пороков развития в связи с использованием некоторых АРВ-препаратов во время беременности.

⁵ Более подробная информация представлена в Протоколе 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку».

2. Медицинские критерии приемлемости контрацептивов для женщин, живущих с ВИЧ

Большинство методов контрацепции эффективны и безопасны как для женщин с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, так и для женщин, у которых наблюдаются клинические проявления ВИЧ/СПИДа (50). Однако при консультировании по вопросам планирования семьи необходимо уделить особое внимание передаче ВИЧ и возбудителей других ИППП (ВИЧ/ИППП), так как предупреждение передачи возбудителей так же важно, как предупреждение беременности. Поскольку доказано, что презерватив является единственным методом контрацепции, который препятствует заражению и передаче ВИЧ/ИППП, работники служб планирования семьи должны настоятельно рекомендовать их использования своим клиентам и способствовать тому, чтобы пациенты постоянно и правильно их использовали (51).

3. Основные методы контрацепции

3.1. Барьерные методы и спермициды

3.1.1. Двойная защита

- Двойная защита - это одновременное предупреждение нежелательной беременности и передачи возбудителей ИППП, включая ВИЧ. Двойная защита подразумевает постоянное использование латексных презервативов (либо как самостоятельный метод, либо в сочетании с другим методом).
- Двойная защита также достигается при отказе от проникающего секса, особенно в ситуации высокого риска.
- Двойная защита может быть показана в тех случаях, когда необходимо компенсировать снижение эффективности гормональной контрацепции вследствие взаимодействия между АРТ и гормональными контрацептивами (см. раздел V.4.1 ниже);
- Обсуждение стратегий двойной защиты должно быть частью любого консультирования и предоставления поддержки во всех службах репродуктивного здоровья (52).

3.1.2. Мужские латексные презервативы

- Как показывают исследования дискордантных пар (ВИЧ инфицирован один из партнеров), мужские латексные презервативы⁶ при постоянном и правильном использовании предупреждают передачу ВИЧ от женщины мужчине, от мужчины мужчине и от мужчины женщине⁷ (53).
- Применение презервативов парами, в которых инфицированы оба партнера, предупреждает их заражение другими штаммами ВИЧ. Немногочисленные данные указывают, что инфицирование несколькими штаммами ВИЧ может ускорять прогрессирование ВИЧ-инфекции (54).
- Лабораторные исследования показали, что презервативы непроницаемы для любых микроорганизмов, содержащихся в выделениях половых органов, в том числе для мельчайших вирусов.
- Латексные презервативы менее эффективно защищают от ИППП, которые передаются не через сперму и выделения половых органов (герпес, инфекция, вызванная ВПЧ, сифилис), поскольку инфицированные области могут быть не покрыты презервативом (51).

⁶ Презервативы, изготовленные из тканей животных, не защищают от ВИЧ, поэтому при использовании в данном документе термина «презерватив» имеются в виду только латексные презервативы, за исключением особо упомянутых случаев.

⁷ Парам, дискордантным по ВИЧ-статусу (один половой партнер инфицирован, а другой не инфицирован ВИЧ), может потребоваться дополнительная помощь. Секс с презервативом - единственный способ, который может гарантировать ЛЖВ, что их не инфицированный ВИЧ партнер останется неинфицированным.

- Чрезвычайно важны четкие инструкции по использованию презервативов. Полноценная защита обеспечивается только при постоянном и правильном применении качественных презервативов.
- Экстренную контрацепцию можно предложить как резервное средство в случае разрыва или сползания презерватива (см. раздел V.3.6 ниже).
- Серодискордантным парам предоставляется информация и обеспечивается доступ к пост-контактной профилактике для неинфицированного партнера в случае разрыва или сползания презерватива.
- Несмотря на достаточно высокую эффективность этого метода, частота использования презервативов низкая даже после раскрытия положительного ВИЧ-статуса у полового партнера (55).
- Следует особо подчеркнуть необходимость применения презервативов для профилактики передачи ВИЧ/ИППП в тех случаях, когда не стоит вопрос о предупреждении беременности, например, в случае уже наступившей беременности или любого вида бесплодия (после стерилизации или в менопаузе).

3.1.3. Женские презервативы

- Согласно имеющимся данным, постоянное и правильное использование женских презервативов обеспечивает защиту от ИППП, включая ВИЧ-инфекцию (56–58).
- Имеются немногочисленные данные, свидетельствующие о том, что женские презервативы несколько менее эффективны для предупреждения беременности, чем мужские (59). Однако у женских презервативов имеется ряд преимуществ, в том числе:
 - возможность введения во влагалище до полового акта;
 - отсутствие необходимости немедленного удаления после эякуляции;
 - преимущественный контроль со стороны женщины, хотя до определенной степени участие мужчины все же требуется (переговоры об использовании и поддержка).

3.1.4. Другие барьерные методы (влагалищные диафрагмы и шеечные колпачки)

Женщинам, для которых беременность представляет слишком высокий риск, необходимо объяснить, что им лучше не использовать другие барьерные методы (влагалищные диафрагмы или шеечные колпачки) из-за относительно высокой частоты неудач при их применении, особенно теми женщинами, которые не могут использовать их постоянно и правильно. Следует также подчеркнуть, что эти методы не защищают от передачи ВИЧ-инфекции и других ИППП.

3.1.5. Спермициды

- Ноноксинол-9 может вызывать ряд побочных эффектов, поэтому презервативы с этим спермицидом использовать не рекомендуется. С другой стороны, лучше использовать презерватив с ноноксинолом-9, чем вообще не использовать презерватив (60).
- Подобно ноноксинолу-9 небезопасными в настоящее время считают и другие спермициды. Их не следует рекомендовать женщинам, живущими с ВИЧ, ни в качестве самостоятельного средства, ни в сочетании с барьерными методами контрацепции, например влагалищными диафрагмами или шеечными колпачками.
- Не доказано, что презервативы с ноноксинолом-9 предупреждают беременность и ИППП более эффективно, чем презервативы с силиконовой смазкой.

3.2. Низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК)

Таблица 7. Низкодозированные КОК (≤35 мкг этинилэстрадиола) для женщин, живущих с ВИЧ (51)		
Статус	Категория ^a	Рекомендации
Высокий риск ВИЧ-инфекции	1	В целом, данные о том, повышен ли риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин, принимающих КОК, противоречивы.
ВИЧ/СПИД без АРТ	1	Немногочисленные данные подтверждают отсутствие связи между приемом КОК и изменениями уровней рибонуклеиновой кислоты (РНК) или числа CD4 у ВИЧ-инфицированных женщин. Также ограничены данные, не подтверждающие связь между приемом КОК и передачей ВИЧ от женщины мужчине. Данные о повышении риска бессимптомного выделения ВИЧ и ВПГ с генитальными жидкостями у ВИЧ-инфицированных женщин, принимающих КОК, противоречивы.
ВИЧ/СПИД + АРТ	2	Для женщин, получающих АРТ, см. раздел о лекарственных взаимодействиях (V.4.1 ниже). Поскольку возможно взаимодействие между гормональными контрацептивами и АРВ-препаратами, эти случаи относят к категории 2.
Лекарственные взаимодействия		
АРВ-препараты	2	Важно отметить, что АРВ-препараты могут, как снижать, так и повышать биодоступность стероидных гормонов, входящих в состав гормональных контрацептивов (см. раздел V.4.1 ниже). Согласно немногочисленным данным, взаимодействие между многими АРВ-препаратами (особенно некоторыми нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) и ИП) и гормональными контрацептивами может изменять уровень безопасности и эффективности обоих. Женщинам, начинающим или продолжающим применять гормональные контрацептивы на фоне АРТ, рекомендуют постоянно использовать презервативы для предупреждения передачи ВИЧ; это может также компенсировать возможное снижение эффективности гормональных контрацептивов.

^aКатегория 1 – ограничений для использования метода нет; можно применять при любых обстоятельствах. 2 – преимущества использования метода в целом превосходят теоретический или доказанный риск; можно применять в большинстве случаев.

Примечание: КОК не защищают от ВИЧ/ИППП. При наличии риска ВИЧ/ИППП рекомендуется постоянное и правильное использование презервативов (в качестве самостоятельного метода или в сочетании с другими методами контрацепции). Доказано, что мужские латексные презервативы эффективны для предупреждения ВИЧ/ИППП.

Источник: WHO, 2004 (50).

Существуют опасения, что у женщин, использующих гормональные контрацептивы, может быть повышен риск заражения ИППП из-за отказа от использования презервативов. Пока данные о более высоком риске заражения ВИЧ-инфекцией у женщин, которые используют гормональные контрацептивы, по сравнению с теми, кто их не использует, противоречивы (50).

3.3. Чисто прогестиновые контрацептивы (ЧПК)

К ЧПК, содержащим только прогестаген, относятся чисто прогестиновые мини-пили, некоторые инъекционные контрацептивы [депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) и норэтистерона энантат (НЭТ-ЭН)], а также подкожные имплантаты, содержащие левоноргестрел (Норплант и Жадель) или этоноргестрел (Импланон) (см. табл. 8).

Таблица 8. Чисто прогестиновые контрацептивы для женщин, живущих с ВИЧ				
Статус	Категория ^a			Рекомендации
	Мини-пили	Инъекционные контрацептивы	Подкожные имплантаты	
Высокий риск ВИЧ-инфекции	1	1	1	В целом, данные о том, что у женщин, использующих ЧПК, повышен риск заражения ВИЧ-инфекцией, противоречивы.
ВИЧ/СПИД без АРТ	1	1	1	Противоречивые данные получены в отношении повышенного риска бессимптомного выделения ВИЧ и ВПГ с генитальными жидкостями у женщин, использующих ДМПА.
ВИЧ/СПИД + АРТ	2	2	2	Для женщин, получающих АРТ, см. раздел о лекарственных взаимодействиях (см. раздел V.4.1. ниже). Поскольку возможно взаимодействие между гормональными контрацептивами и АРВ-препаратами, эти случаи относят к категории 2.
Лекарственные взаимодействия				
АРВ-препараты	2	2	2	АРВ-препараты могут, как снижать, так и повышать биодоступность стероидных гормонов, входящих в состав гормональных контрацептивов (см. раздел V.4.1 ниже). Неизвестно, снижается ли эффективность инъекционных ЧПК (таких, как ДМПА или НЭТ-ЭН), поскольку они обеспечивают более высокую концентрацию гормона в крови, чем другие ЧПК и КОК. Проводятся исследования потенциального взаимодействия между ДМПА и некоторыми ИП и ННИОТ. Женщинам, начинающим или продолжающим применять гормональные контрацептивы на фоне АРТ, рекомендуют постоянно использовать презервативы для предупреждения передачи ВИЧ; это может также компенсировать возможное снижение эффективности гормональных контрацептивов.

^a Категория 1 – ограничений для использования метода нет; можно применять при любых обстоятельствах. 2 – преимущества использования метода в целом превосходят теоретический или доказанный риск; можно применять в большинстве случаев.

Примечание: ЧПК не защищают от ВИЧ/ИППП, хотя не выявлено случаев, когда прием ЧПК ассоциировался с заражением или передачей ВИЧ-инфекции (61). При наличии риска ВИЧ/ИППП рекомендуется постоянное и правильное использование презервативов (в качестве самостоятельного метода или в сочетании с другими методами контрацепции). Доказано, что мужские латексные презервативы эффективны для предупреждения ВИЧ/ИППП.

Источник: WHO, 2004 (50).

3.4. Комбинированные контрацептивы в виде инъекций, пластырей и влагалищных колец

У женщин, живущих с ВИЧ, не существует ограничений в отношении использования комбинированных контрацептивов в виде инъекций (КИК), пластырей или влагалищных колец.

- КИК обеспечивают одновременное высвобождение эстрогена и прогестагена. Ниже рассматриваются 2 вида КИК, которые используются 1 раз в 4 недели: Циклофем (медроксипрогестерона ацетат, 25 мг + эстрадиола ципионат, 5 мг) и Месигина (норэтистерона энантат, 50 мг + эстрадиола валерат, 5 мг).
- Трехслойный комбинированный контрацептивный пластырь площадью 20 см² прикрепляется на ягодицу, живот или верхнюю часть предплечья для чрезкожного введения этини-

лэстрадиола и прогестагена (норэргестрамин). В настоящее время выпускается комбинированный контрацептивный пластырь Эвра [17-деацетил норэргестромат (норелгестромин) 150 мкг + этинилэстрадиол, 2 мкг]. Новый пластырь накладывается один раз в неделю в течение трех последовательных недель каждого месяца.

- Комбинированный контрацептив в форме влагалищного кольца диаметром 54 мм изготавливается из этиленвинилацетата. При его использовании высвобождаются этинилэстрадиол и этоногестрел. В настоящее время выпускается влагалищное кольцо НуваРинг (этоногестрел, 120 мкг + этинилэстрадиол, 15 мкг). Кольцо вводится во влагалище 1 раз в месяц и извлекается через 21 день, после чего наступает менструация. Через 7 дней вводится новое кольцо.

Контрацептивное действие КИК, пластырей и влагалищных колец основано на подавлении овуляции. Это новые методы в контрацепции, поэтому эпидемиологических данных об отдаленных последствиях их применения мало (см.табл. 9).

Таблица 9. КИК, комбинированные контрацептивы в форме пластырей и влагалищных колец для женщин, живущих с ВИЧ				
Статус	Категория ^a			Рекомендации
	КИК	Пластырь	Влагалищное кольцо	
Высокий риск ВИЧ-инфекции	1	1	1	—
ВИЧ/СПИД без АРТ	1	1	1	О безопасности КИК, комбинированных контрацептивов в форме пластырей или влагалищных колец известно сравнительно мало. В настоящее время не существует ограничений для использования КИК, пластырей и влагалищных колец женщинами, живущими с ВИЧ.
ВИЧ/СПИД + АРТ	2	2	2	Для женщин, получающих АРТ, см. раздел о лекарственных взаимодействиях (см. раздел V.4.1 ниже). Поскольку возможно взаимодействие между гормональными контрацептивами и АРВ-препаратами, эти случаи относят к категории 2.
Лекарственные взаимодействия				
АРВ-препараты	2	2	2	АРВ-препараты могут, как снижать, так и повышать биодоступность стероидных гормонов, входящих в состав гормональных контрацептивов (см. раздел V.4.1 ниже). Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что возможные взаимодействия между многими АРВ-препаратами, особенно некоторыми ННИОТ и ИП, и гормональными контрацептивами могут изменять безопасность и эффективность обоих средств. Женщинам, начинающим или продолжающим применять гормональные контрацептивы на фоне АРТ, рекомендуют постоянно использовать презервативы для предупреждения передачи ВИЧ; это может также компенсировать возможное снижение эффективности гормональных контрацептивов.

^a Категория 1 – ограничений для использования метода нет; можно применять при любых обстоятельствах. 2 – преимущества использования метода в целом превосходят теоретический или доказанный риск; можно применять в большинстве случаев.

Примечание: КИК, пластыри и влагалищные кольца не защищают от ВИЧ/ИППП. При наличии риска ВИЧ/ИППП рекомендуется постоянное и правильное использование презервативов (в качестве самостоятельного метода или в сочетании с другими методами контрацепции). Доказано, что мужские латексные презервативы эффективны для предупреждения ВИЧ/ИППП.

Источник: WHO, 2004 (50).

3.5. Внутриматочные контрацептивы (ВМК)

ВМК могут безопасно использовать женщины, живущие с ВИЧ, независимо от наличия симптомов ВИЧ-инфекции, проведения АРТ или хорошего общего состояния здоровья, однако у таких женщин необходим тщательный контроль ВЗОМТ. ВМК обычно не рекомендуется использовать женщинам, больным СПИДом, которые не получают АРТ, если доступны и не противопоказаны другие методы контрацепции, например презервативы или стероидные гормональные контрацептивы.

Хотя врачи должны стремиться избегать гипердиагностики ВЗОМТ, но вероятность этого заболевания высока у женщин, использующих ВМК и имеющих один или несколько из следующих симптомов:

- инфекции нижних отделов генитального тракта;
- болезненность при смещении шейки матки;
- болезненность при пальпации придатков матки;
- увеличение одной или обеих маточных труб, болезненное объемное образование в малом тазу;
- болезненность при пальпации живота или симптом Щеткина–Блюмберга;
- повышение температуры (во многих случаях температура при ВЗОМТ остается нормальной).

Необходимо серьезно рассмотреть возможность госпитализации пациенток с острым ВЗОМТ в тех случаях, когда:

- диагноз не ясен;
- нельзя исключить необходимость срочного хирургического вмешательства, например, вероятность острого аппендицита или внематочной беременности;
- нельзя исключить тазовый абсцесс;
- тяжелое состояние не позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях;
- пациентка беременна;
- пациентка не может следовать амбулаторному режиму лечению или не переносит его;
- амбулаторное лечение неэффективно.

ВМК, содержащее левоноргестрел (ЛНГ), ежедневно выделяет 20 мкг этого гормона непосредственно в матку. ЛНГ подавляет пролиферацию эндометрия, что может приводить к уменьшению кровопотери во время менструации. У многих женщин через год после применения этого ВМК отмечаются скудные менструации или наступает аменорея. Снижение объема менструальной крови может уменьшать риск передачи ВИЧ от женщины мужчине, если половые партнеры не выполняют рекомендации по постоянному использованию презервативов.

Таблица 10. ВМК для женщин, живущих с ВИЧ					
Статус	Категория ^a (Н – начало; П – продолжение)				Примечания
	Cu-ВМК		ЛНГ-ВМК		
	Н	П	Н	П	
Высокий риск ВИЧ-инфекции	2	2	2	2	У женщин из групп риска медьсодержащее ВМК (Cu-ВМК), не повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией.
ВИЧ/СПИД без АРТ	2	2	2	2	Согласно немногочисленным данным, ВМК не повышает риск общих или инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с неинфицированными. Также не выявлено связи между использованием ВМК ВИЧ-инфицированными женщинами и повышением риска передачи ВИЧ их половым партнерам.
ВИЧ/СПИД + АРТ	3	2	3	2	Женщин, использующих ВМК, у которых диагностирован СПИД, необходимо регулярно обследовать на ВЗОМТ.
Хорошее общее состояние на фоне АРТ	2	2	2	2	—
Лекарственные взаимодействия					
АРВ-препараты	2/3	2	2/3	2	Взаимодействие АРВ-препаратов и ВМК не описано. При наличии СПИДа случай относят к категории 3 для Начала и к категории 2 для Продолжения использования ВМК. При хорошем общем состоянии на фоне АРТ случай относят к категории 2 как для Начала, так и для Продолжения использования ВМК

Cu-ВМК – ВМК, содержащие медь; ЛНГ-ВМК – ВМК, содержащие левоноргестрел (20 мкг/сут).

^a Категория 1 – ограничений для использования метода нет; можно применять при любых обстоятельствах. 2 – преимущества использования метода в целом превосходят теоретический или доказанный риск; можно применять в большинстве случаев.

Примечание: ВМК не защищают от ВИЧ/ИППП. При наличии риска ВИЧ/ИППП рекомендуется постоянное и правильное использование презервативов (в качестве самостоятельного метода или в сочетании с другими методами контрацепции). Доказано, что мужские латексные презервативы эффективны для предупреждения ВИЧ/ИППП.

Источник: WHO, 2004 (50).

3.6. Экстренная контрацепция

Экстренная контрацепция может предупредить наступление беременности если:

- метод контрацепции применялся неправильно;
- метод контрацепции вообще не использовался;
- половой акт был принудительным.

Экстренная контрацепция подавляет или задерживает овуляцию, предотвращают имплантацию, оплодотворение и/или транспорт сперматозоидов/яйцеклетки, вызывая изменения состояния эндометрия.

При использовании в течение 72 часов после полового акта:

- схема Юзпе (КОК) предотвращает около 74% ожидаемых беременностей (62);
- прием прогестиновых мини-пилюлей предупреждает 85% ожидаемых беременностей при типичном и 89% – при правильном применении (63);
- прогестиновые мини-пили вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с КОК.

3.6.1. Схемы экстренной контрацепции с использованием мини-пилей

- Одна из наиболее хорошо изученных схем экстренной контрацепции содержит левоноргестрела в дозе 1,5 мг (2 таблетки по 0,75 мг в один прием или с интервалом 12 часов). В идеале мини-пили необходимо принять в течение 72 часов после незащищенного полового акта.
- Если используются низкодозированные мини-пили, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, первую дозу (4 таблетки) необходимо принять как можно раньше, но не позднее чем через 72 часа после незащищенного полового акта. Вторую дозу (еще 4 таблетки) принимают через 12 часов после первой.
- Стандартная схема (метод Юзпе) состоит из комбинированных оральных мини-пилей, содержащих 5 мкг этинилэстрадиола и 250 мкг левоноргестрела. Первую дозу (2 таблетки) необходимо принять как можно раньше, но не позднее чем через 72 часа после незащищенного полового акта. Вторую дозу (еще 2 таких же таблетки) принимают через 12 часов после первой.

Самые распространенные побочные эффекты экстренной гормональной контрацепции – тошнота и рвота. Использование схемы Юзпе сопровождается тошнотой в 42% и рвотой – в 16% случаев (64). При приеме левоноргестрела эти побочные эффекты наблюдаются гораздо реже (23 и 6% случаев соответственно) (63). Метод Юзпе можно использовать, если нет возможности использовать левоноргестрел или мифепристон.

Ниже перечислены способы уменьшения или устранения побочных эффектов экстренной гормональной контрацепции.

- Прием таблеток во время еды или перед сном может помочь уменьшить тошноту.
- Если рвота произошла в течение 2 часов после приема мини-пилей, необходимо принять ту же дозу еще раз. При тяжелой рвоте повторную дозу можно ввести интравагинально.
- У большинства женщин следующая менструация начинается вовремя или несколько раньше. При задержке менструации больше чем на неделю, необходимо провести тестирование на беременность.
- Однократный прием левоноргестрела упрощает экстренную контрацепцию без повышения риска побочных эффектов.
- Могут наблюдаться: нагрубание молочных желез, головная боль, головокружение и утомляемость.

Экстренная гормональная контрацепция может вызывать побочные эффекты у женщин, живущих с ВИЧ:

- Побочные эффекты экстренной гормональной контрацепции у женщин, живущих с ВИЧ, не изучены; это относится к женщинам, как получающим, так и не получающим АРТ. Прием некоторых АРВ-препаратов вызывает тошноту и рвоту, которые могут усиливаться при приеме таблеток для экстренной контрацепции;
- Необходимо избегать применения схемы Юзпе у женщин, принимающих индинавир, атазанавир, ампренавир или эфавиренз, поскольку эти препараты повышают уровень эстрадиола, что может повышать риск тромбоза вен нижних конечностей и тромбоза легочной артерии (см. раздел V.4.1 ниже).

3.6.2. Применение ВМК для экстренной контрацепции

- Медьсодержащие ВМК также могут использоваться в течение 5 суток после незащищенного полового акта в качестве средства экстренной контрацепции.
- Если возможно определение времени овуляции, Cu-ВМК при необходимости можно вводить и позднее 5 суток после незащищенного полового акта при условии, что оно введено не позднее 5 суток после самого раннего предполагаемого срока овуляции.

3.6.3. Мифепристон

- При приеме антипрогестина мифепристона (10 мг внутрь) в течение 120 часов (5 суток) после незащищенного полового акта наблюдается высокая эффективность при незначительных побочных эффектах (65).
- Мифепристон может вызывать задержку менструации, что, в свою очередь, повышает тревожность у пациентки.
- Эффективность и побочные действия мифепристона у женщин, живущих с ВИЧ, не исследованы.

3.7. Хирургическая стерилизация

Учитывая, что стерилизация – это необратимая хирургическая процедура, необходимо убедиться в том, что человек, который принял решение использовать этот метод контрацепции, сделал это добровольно и сознательно. Все пациенты, независимо от их ВИЧ-статуса, должны понимать необратимость процедуры стерилизации, и им необходимо предоставить информацию об альтернативных методах контрацепции. Показания и противопоказания к стерилизации у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных ВИЧ пациентов одинаковы.

Поскольку стерилизация не защищает от заражения/передачи ИППП/ВИЧ, важно подчеркнуть необходимость использования презервативов, особенно учитывая, что стерилизация ассоциировалась со снижением частоты их использования. В процессе принятия решения также необходимо обсудить с пациентом или пациенткой национальные законы и правила, касающиеся процедуры стерилизации.

Необходимо тщательно обследовать состояние здоровья ЛЖВ, которые выбрали метод стерилизации, как это принято перед любой плановой операцией. Любое осложнение ВИЧ-инфекции, которое может ухудшить состояние пациента/пациентки во время или после операции, может служить противопоказанием к ее проведению.

3.8. Методы, основанные на признаках фертильности, и прерванный половой акт

Методы, основанные на признаках фертильности, и прерванный половой акт характеризуются высокой частотой неудач из-за типичных ошибок при их использовании, поэтому не следует рекомендовать эти методы как ВИЧ-инфицированным, так и не инфицированным ВИЧ женщинам.

3.9. Метод лактационной аменореи

Этот метод не рекомендуется в связи с необходимостью избегать передачи ВИЧ в серодискордантных парах и детям, находящимся на грудном вскармливании. Искусственное вскармливание рекомендуется в тех случаях, когда оно удовлетворяет определенным условиям: приемлемость, осуществимость, финансовая доступность, стабильность и безопасность. Во всех других случаях в течение первых месяцев жизни ребенка рекомендуется исключительно грудное вскармливание, а затем, как только будут удовлетворены вышеуказанные условия, переход на искусственное вскармливание.

Матерям, живущим с ВИЧ, необходимо помочь сделать правильный выбор, наилучшим образом соответствующий условиям их жизни, и затем осуществить принятое решение. Женщинам необходимо предоставить консультирование по вопросам, касающимся риска и преимуществ каждого из методов вскармливания (с учетом местных условий), и помощь, чтобы правильно и безопасно следовать выбранному методу.

3.10. Перспективы в области контрацепции

В настоящее время разрабатываются микробициды, которые могут успешно применяться для метода двойной защиты. Эти средства предупреждают заражение ВИЧ/ИППП. Они вводятся во влагалище перед половым актом и, следовательно, их применение может контролиро-

вать женщина. Некоторые из разрабатываемых препаратов предназначены для обеспечения двойной защиты (как от наступления нежелательной беременности, так и от заражения ВИЧ/ИППП), другие – только для предупреждения инфекций. До настоящего времени не существовало антимикробных средств, эффективных для снижения ПМР. На рынке также не было микробицидов, которые бы защищали от ВИЧ-инфекции или других ИППП. Пока безопасность и эффективность подобных средств не будут доказаны клиническими испытаниями, их нельзя рекомендовать к применению и рекламировать.

4. Контрацепция для женщин, получающих АРТ

ВОЗ рекомендует использование высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у ЛЖВ, которые нуждаются в лечении в соответствии с клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

В табл. 11 представлены схемы АРТ первого и второго ряда, рекомендуемые Европейским региональным бюро ВОЗ.

Таблица 11. Схемы ВААРТ первого и второго ряда для взрослых и подростков	
Схемы 1-го ряда	Схемы 2-го ряда
Зидовудин + ламивудин ^а + эфавиренз ^б или невирапин	Лопинавир/ритонавир ^в + диданозин + абакавир Лопинавир/ритонавир ^в + тенофовир + абакавир Лопинавир/ритонавир ^в + тенофовир + (зидовудин + ламивудин) ^г
Тенофовир + эмтрицитабин ^а + эфавиренз или невирапин	Лопинавир/ритонавир ^в + диданозин + абакавир или Лопинавир/ритонавир ^в + диданозин + зидовудин
Абакавир + ламивудин ^а + эфавиренз или невирапин	Лопинавир/ритонавир ^в + диданозин + зидовудин или Лопинавир/ритонавир ^в + (зидовудин + ламивудин) ^г

^а По активности, переносимости и риску развития устойчивости ламивудин и эмтрицитабин считаются взаимозаменяемыми. В таблице указаны оба эти препарата, являющиеся наиболее распространенными АРВ-препаратами с фиксированными дозами.

^б В этой таблице неэффективность схем, в которые входят невирапин или эфавиренз, рассматривается как результат перекрестной устойчивости ко всем нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ).

^в Лопинавир/ритонавир указан как предпочтительный ингибитор протеазы (ИП), усиленный ритонавиром. Однако в зависимости от ситуации его можно заменить другими препаратами этой группы, например атазанавиром/ритонавиром, саквинавиром/ритонавиром, фосампренавиром/ритонавиром или индинавиром/ритонавиром. В отсутствие «холодовой цепи», в качестве замены ИП можно назначить нелфинавир, но он менее эффективен, чем комбинированные ИП, усиленные ритонавиром.

^г Зидовудин и ламивудин представлены в этом списке в качестве «стратегических» препаратов, поскольку, скорее всего, при неэффективности соответствующих схем первого ряда к обоим препаратам развивается устойчивость. Зидовудин может предотвратить или задержать появление мутации K65R, а ламивудин – поддержать мутацию M184V, которая, с одной стороны, может сокращать репродукцию вируса, а с другой, в определенной степени ресенсибилизировать ВИЧ к зидовудину. Необходимо подчеркнуть, что клиническая эффективность такого стратегического подхода в данной ситуации не доказана.

4.1. Взаимодействие АРВ-препаратов и стероидов, входящих в состав гормональных контрацептивов

Согласно немногочисленным данным, АРВ-препараты, особенно ННИОТ и ИП, могут либо снижать, либо повышать биодоступность стероидных гормонов. Эти лекарственные взаимодействия могут изменять безопасность и эффективность, как АРВ-препаратов, так и контрацептивов. Возможные взаимодействия АРВ-препаратов с КОК, а также предполагаемые изменения их активности необходимо принимать во внимание и обсуждать с пациентками.

В табл. 12 суммированы последние данные, касающиеся взаимодействия АРВ-препаратов и стероидных компонентов КОК, а также даны рекомендации по использованию последних (66).

Таблица 12.	Взаимодействия между АРВ-препаратами и этинилэстрадиолом (ЭЭ)/норэтиндрона (НЭ) ацетатом		
АРВ-препараты	Влияние одновременного приема АРВ-препаратов на концентрацию ЭЭ и НЭ ацетата	Рекомендации	
<i>Ингибиторы протеазы (ИП)</i>			
Атазанавир	ЭЭ ↑ на 48%, НЭ ↑ на 110%	Использовать минимальную эффективную дозу или другой метод контрацепции.	
Индинавир	ЭЭ ↑ на 24%, НЭ ↑ на 26%	Коррекция дозы не требуется.	
Лопинавир/ритонавир	ЭЭ ↓ на 42%	Использовать другой или дополнительный метод контрацепции.	
Нелфинавир	ЭЭ ↓ на 47%, НЭ ↓ на 18%	Использовать другой или дополнительный метод контрацепции.	
Ритонавир	ЭЭ ↓ на 40%	Использовать другой или дополнительный метод контрацепции.	
Саквинавир	Нет данных	–	
Фосампренавир	ЭЭ и НЭ ↑, фосампренавир ↓ на 20%	Нельзя использовать одновременно, рекомендуется использовать другой метод контрацепции.	
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>			
Невирапин	ЭЭ ↓ на 20%	Использовать другой или дополнительный метод контрацепции.	
Эфавиренз	ЭЭ ↑ на 37%	Использовать другой или дополнительный метод контрацепции.	

Данных в взаимодействии АРВ-препаратов и левоноргестрела нет. Неизвестно, может ли снижаться эффективность чисто прогестиновых инъекционных контрацептивов (таких, как ДМПА и НЭТ-ЭН), поскольку при их использовании уровень гормонов в крови выше, чем при использовании других, чисто прогестиновых контрацептивов или КОК.

4.2. Взаимодействие АРВ-препаратов и ВМК

Взаимодействия АРВ-препаратов с ВМК, содержащими медь или левоноргестрел, не описаны.

4.3. Тератогенность эфавиренза

- Эфавиренз является потенциально тератогенным препаратом, поэтому следует избегать его назначения женщинам, планирующим беременность или не использующим эффективный метод контрацепции.
- Перед началом приема эфавиренза рекомендуется проведение теста на беременность.
- У женщин, использующих эффективную контрацепцию, эфавиренз можно использовать в схемах АРТ в качестве ННИОТ.

4.4. Приверженность контрацепции и лечению ВИЧ/СПИДа

Возможно, ВИЧ-инфицированным женщинам придется ежедневно принимать большое количество таблеток, входящих в состав АРТ, используемых для профилактики или лечения оппортунистических инфекций, а также для лечения сопутствующих заболеваний или симптоматического лечения. Кроме того, должны быть учтены возможные лекарственные взаи-

модействия и необходимость принимать много таблеток на приверженность контрацепции и АРТ. Эти вопросы следует обсудить с женщиной при выборе метода контрацепции.

5. Контрацепция для женщин, принимающих одновременно АРВ- и противотуберкулезные препараты

- У женщин, получающих АРТ и средства от туберкулеза (ТБ), лекарственные взаимодействия с некоторыми гормональными контрацептивами могут вызывать снижение эффективности последних.
- С учетом этого женщинам, принимающим одновременно АРВ-препараты и препараты для лечения ТБ, лучше рекомендовать негормональные методы контрацепции.
- Если возможна только гормональная контрацепция, низкодозированные КОК (<35 мкг этинилэстрадиола) обычно не рекомендуются женщинам, принимающим рифампицин. Согласно немногочисленным данным, в этом случае можно использовать оральные контрацептивы с более высокой дозой этинилэстрадиола (50 мкг), за исключением женщин, которые принимают эфавиренз, индинавир, ампренавир или атазанавир.
- ДМПА обычно можно использовать женщинам, принимающим рифампицин.
- Снижение эффективности ЛНГ-ВМК маловероятно.

6. Рекомендации по контрацепции для наиболее уязвимых групп

Службы охраны СиРЗ должны стремиться создавать благоприятную, недискриминационную атмосферу для особых, наиболее уязвимых групп. Из-за стигмы, характерной в отношении представителей этих групп, они часто не обращаются в службы здравоохранения за медицинской помощью обычным путем. Следовательно, важно, чтобы работа на местах (аутрич) была частью стратегии всех программ по охране СиРЗ; это позволит повысить доступ к подобным службам для представителей этих групп.

6.1. Работники коммерческого секса (мужчины и женщины)

- Работникам коммерческого секса необходимо рекомендовать постоянно использовать презервативы, как с клиентами, так и с постоянными партнерами, для предупреждения передачи ВИЧ неинфицированному партнеру.
- В отсутствие доказательств возможности повторного использования женских презервативов следует рекомендовать их однократное использование.

6.2. Мужчины, практикующие секс мужчинами

- MSM необходимо рекомендовать использовать только смазки на водной или силиконовой основе, для того чтобы избежать повреждения презерватива при анальном сексе.

6.3. Потребители инъекционных наркотиков

- Аменорея на фоне приема наркотиков не является показателем бесплодия, поэтому важно рекомендовать женщинам, употребляющим инъекционные наркотики, постоянно использовать контрацепцию для предупреждения нежелательной беременности.
- Необходимо укреплять связи между службами по охране репродуктивного здоровья и службами снижения вреда для ПИН.

7. Рекомендации по выбору метода контрацепции

- Обсуждение вопросов планирования семьи должно начинаться во время послетестового консультирования при выявлении ВИЧ-инфекции и регулярно на протяжении всего периода наблюдения и лечения.
- Все медицинские работники должны понимать, что соблюдение врачебной тайны в отношении ВИЧ-статуса пациентов является их профессиональным долгом.

- Кроме медицинских критериев приемлемости необходимо также рассматривать социальные, культурные и поведенческие особенности. Рекомендации по выбору метода контрацепции должны быть индивидуальными и учитывать стадию заболевания, лечение, образ жизни и личные пожелания.
- Во время консультирования по планированию семьи необходимо уделять особое внимание профилактике передачи ВИЧ и возбудителей других ИППП. Службы по планированию семьи должны настоятельно рекомендовать постоянное и правильное использование презервативов как единственного метода контрацепции, который предотвращает заражение ВИЧ-инфекцией и другими ИППП. Более того, все службы охраны репродуктивного здоровья должны обеспечить поддержку использования метода двойной защиты.
- Для обеспечения непрерывности и преемственности оказания медицинской помощи необходимо укреплять связи между службами снижения вреда для ПИН и службами по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе.

VI. Безопасное прерывание беременности

Важнейшим компонентом улучшения репродуктивного здоровья женщин, в том числе женщин, живущих с ВИЧ, является предупреждение нежелательных беременностей и небезопасных абортов. Даже при эффективной работе служб планирования семьи нежелательные беременности возможны по различным причинам (неудачи при использовании контрацептивов, нежелание мужчины использовать презерватив или другие средства предохранения или запрещение женщине предохраняться от беременности, боязнь побочных эффектов, принуждение к незащищенному сексу, насилие и т. д.). Во всех этих случаях многие женщины будут пытаться прервать наступившую беременность.

Если ВИЧ-инфекция диагностирована во время беременности, женщина может захотеть прервать даже запланированную и желанную беременность. По какой бы причине женщина, живущая с ВИЧ, не захотела прервать беременность, врач должен предоставить ей возможности для ее безопасного прерывания.

Искусственный аборт – безопасная операция, если ее осуществляет квалифицированный специалист в асептических условиях, используя правильную технику ее проведения. Юридические ограничения искусственных абортов повышают число криминальных абортов, которые делают неквалифицированные лица в антисанитарных условиях. С другой стороны, аборт не должен рассматриваться как метод планирования семьи. Каждая женщина имеет право – и должна иметь возможность – сделать информированный выбор, касающийся ее беременности; ее нельзя принуждать ни прервать беременность, ни сохранить ее.

1. Консультирование по поводу прерывания беременности

Если ВИЧ-статус женщины неизвестен, во время консультации по поводу нежелательной беременности ей необходимо предложить тестирование на ВИЧ и консультирование. Однако тестирование на ВИЧ не должно быть принудительным, и отказ от него не может служить препятствием к прерыванию беременности в условиях медицинского учреждения. Также недопустимо, чтобы от женщины требовали пройти тестирование на ВИЧ, для того чтобы защитить медицинских работников от заражения ВИЧ-инфекцией, поскольку любой искусственный аборт должен проводиться с соблюдением всех мер профилактики инфекций.

Необходимо, чтобы консультирование, которое должно быть не директивным, не осуждающим и конфиденциальным, проводил профессионал, не только владеющий методикой искусственного аборта, но и хорошо информированный о течении ВИЧ-инфекции у беременных. Полная и точная информация, предоставленная в уважительной манере на понятном женщине языке, поможет ей принять наилучшее решение относительно своей беременности. Если речь идет о несовершеннолетних или о пациентах, которые из-за психических расстройств не могут дать информированное согласие, врач должен действовать в соответствии с местным законодательством. Если женщина употребляет наркотики, может потребоваться консультация соответствующего специалиста.

Если беременность явилась результатом полового акта между не инфицированной ВИЧ женщиной и ВИЧ-инфицированным мужчиной, ВИЧ-инфекция у женщины маловероятна в случае отсутствия антител к ВИЧ через месяц после контакта, и исключена при их отсутствии через 6 месяцев. Если диагноз необходимо поставить раньше, о высоком риске заражения свидетельствуют:

- выявление РНК ВИЧ в крови женщины через 15 дней после контакта;
- выявление р24 в крови женщины через 18 дней после контакта;

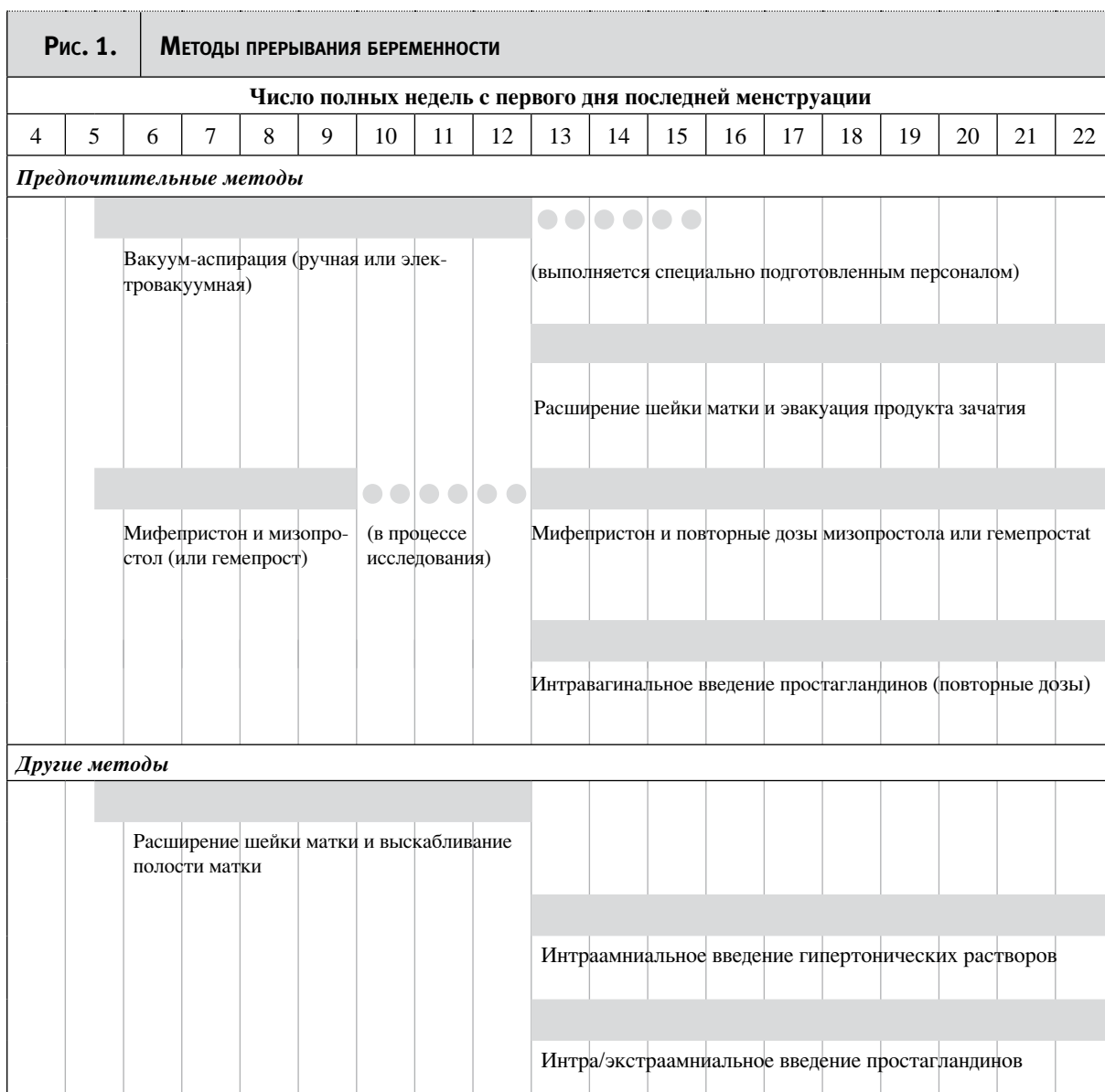
- выявление антител к ВИЧ через 3 недели после контакта (необходимо подтверждение и консультация специалиста).

Консультирование ВИЧ-инфицированных женщин должно включать обсуждение следующих вопросов:

- риск беременности для ее здоровья;
- риск передачи ВИЧ ребенку;
- эффективность АРТ и других мер профилактики ПМР;
- возможные побочные эффекты таких вмешательств, включая токсичность АРВ-препаратов.

2. Хирургические и другие медицинские методы прерывания беременности

Для прерывания беременности у женщин, живущих с ВИЧ, используют те же методики, которые используются у не инфицированных ВИЧ женщин. Как хирургические, так и другие медицинские методы, безопасны. На рис. 1 представлены методики искусственного аборта в зависимости от срока гестации.



Источник: WHO, 2004 (67).

- Частота осложнений низкая, если искусственный аборт проведен в соответствии с международными стандартами (67).
- Необходимо определить уровень гемоглобина и при необходимости начать этиотропное лечение анемии.
- Наличие инфекций нижних отделов репродуктивного тракта в период проведения искусственного аборта – фактор риска последующих инфекционных осложнений.
- Сообщалось, что назначение антибиотиков в период проведения аборта снижает риск послеоперационных инфекций в 2 раза. Однако безопасное проведение искусственного аборта возможно, даже если антимикробная профилактика недоступна (67).
- В настоящее время нет данных об эффективности рекомендованных доз мифепристона и мизопростол (или гемепроста) у женщин, живущих с ВИЧ, поэтому эти препараты им назначают в тех же дозах, что и женщинам, не инфицированным ВИЧ (67).
- В настоящее время нет данных о возможных взаимодействиях между мифепристоном, мизопростолом и АРВ-препаратами у ВИЧ-инфицированных женщин.

3. Помощь и методы планирования семьи после искусственного аборта

Обеспечение конфиденциальности – основная задача при оказании помощи женщинам после искусственного аборта. Помощь ВИЧ-инфицированным женщинам после аборта должна включать:

- выявление и лечение любых осложнений;
- минимизация передачи ВИЧ и возбудителей других ИППП в послеабортный период, в том числе через кровянистые выделения из полости матки;
- консультирование и предоставление услуг по планированию семьи;
- направление в другие учреждения для продолжения лечения ВИЧ/СПИДа, предоставления помощи и поддержки.

В условиях осуждения людей, инфицированных ВИЧ, и/или абортов женщины, живущие с ВИЧ, могут нуждаться в дополнительном консультировании и психосоциальной поддержке. Во всех других случаях консультирование после проведенного аборта и по вопросам планирования семьи после аборта не зависит от ВИЧ-статуса женщины.

Большинство из методов контрацепции можно применять сразу после искусственного аборта.

4. Рекомендации

- Консультации по поводу прерывания беременности должен проводить квалифицированный специалист в рамках действующего законодательства. Консультирование должно быть недирективным, непредвзятым и конфиденциальным.
- В странах, где искусственный аборт разрешен законом, безопасные методы прерывания беременности должны быть доступны женщинам, живущим с ВИЧ.
- Консультирование по вопросам планирования семьи и предоставление соответствующих услуг – важнейший компонент оказания помощи женщинам после искусственного аборта; оно помогает женщинам избежать незапланированной беременности и повторных абортов.

VII. Естественное или искусственное оплодотворение

Большинство ЛЖВ находятся в детородном возрасте и могут испытывать желание иметь детей. Они должны иметь такой же доступ к услугам по СиРЗ, как и все другие люди. При бесплодии ВИЧ-инфекция не должна быть причиной отказа от искусственного оплодотворения.

1. Консультирование по репродуктивному здоровью для пар, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ

Цели консультирования пар, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ, следующие:

- сокращение риска передачи ВИЧ неинфицированному партнеру и ребенку в серодискордантных парах (один из партнеров инфицирован ВИЧ);
- предоставление возможности сознательно выбрать способ зачатия;
- информирование пар о риске передачи ВИЧ и шансах забеременеть естественным путем или путем искусственного оплодотворения;
- психологическая подготовка пары к искусственному оплодотворению, включающая обсуждение таких тем, как:
 - доступность;
 - длительность необходимого лечения;
 - эффективность;
 - организация процесса;
- обсуждение при необходимости вопросов усыновления для пар, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ;
- информирование и рекомендации относительно гепатитов В и С, в том числе обсуждение риска половой (вирус гепатита В) и вертикальной передачи (вирусы гепатитов В и С) инфекции.

2. Фертильность

Женщины

- У большинства женщин, живущих с ВИЧ, менструации регулярные; менструальный цикл длится 25–35 дней, что предполагает ежемесячную овуляцию (68).
- До настоящего времени влияние АРТ на фертильность женщин, живущих с ВИЧ, не исследовалось.
- Наркотики, в том числе метадон и психотропные препараты, могут вызывать нарушения менструального цикла у женщин, живущих с ВИЧ (69).
- При отсутствии тяжелого иммунодефицита и оппортунистических инфекций ВИЧ-инфекция может не влиять на репродуктивную функцию женщин. Тем не менее, фертильность у ВИЧ-инфицированных женщин ниже, чем в общей популяции (70).

Мужчины

- ВИЧ можно обнаружить в сперме мужчин, живущих с ВИЧ, независимо от вирусной нагрузки в крови.
- У многих мужчин, живущих с ВИЧ, результаты исследования спермы на фертильность нормальные (71).
- Результаты анализа спермы на фертильность у здоровых мужчин, живущих с ВИЧ, и у неинфицированных ВИЧ мужчин сходны; у пациентов со СПИДом при исследовании спермы обнаруживаются значительные отклонения от нормы (72).
- Некоторые АРВ-препараты могут влиять на сперматогенез (73).
- У ВИЧ-инфицированных мужчин возможны сексуальные расстройства, в том числе эректильная дисфункция.

3. Продолжительность и исход беременности

- У женщин, живущих с ВИЧ, риск неблагоприятного исхода беременности (внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды, низкий вес новорожденного и т. д.) выше, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ (74).
- Хотя таких данных мало, в некоторых исследованиях показано, что у женщин, живущих с ВИЧ, повышен риск самопроизвольного аборта и мертворождения (74).
- При наличии клинических проявлений ВИЧ-инфекции ее влияние на исход беременности более выражено (75).
- Беременность не влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции и связанную с ней смертность (76, 77).
- У женщин, живущих с ВИЧ, беременность не повышает риск оппортунистических инфекций.

4. Консультирование до зачатия

Для того чтобы помочь ЛЖВ принять решение о деторождении, в процессе консультирования необходимо затронуть следующие вопросы:

- риск передачи ВИЧ партнеру и меры, которые могут снизить его (см. раздел ниже);
- влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности, в том числе повышение риска неблагоприятного исхода;
- безопасность АРТ во время беременности и возможные побочные эффекты лечения;
- риск пороков развития у ребенка при приеме АРВ-препаратов;
- эффективность профилактики передачи ПМР с помощью АРВ-препаратов, кесарева сечения и искусственного вскармливания.

5. Снижение риска передачи ВИЧ половым путем во время зачатия

Особую поддержку следует оказывать парам, желающим иметь детей, в которых один из партнеров инфицирован ВИЧ.

- Такие пары нуждаются в консультировании и помощи для снижения риска передачи ВИЧ неинфицированному партнеру во время незащищенного полового акта.
- Хотя некоторым серодискордантным парам (инфицирован один партнер) удавалось зачать ребенка в результате незащищенного полового акта в сроки овуляции без заражения неинфицированного полового партнера, эта практика небезопасна и использовать ее не рекомендуется.
- В настоящее время существуют специальные методы обработки и исследования сперматозоидов, которые значительно снижают риск передачи ВИЧ партнерше (78, 79). Пары, в которых только мужчина инфицирован ВИЧ, следует информировать об имеющихся методиках профилактики передачи ВИЧ и настоятельно рекомендовать обратиться в учреждение, применяющие наиболее эффективные методы обработки сперматозоидов.

5.1. Отмывание сперматозоидов и определение ВИЧ в сперме

Отмывание сперматозоидов можно провести в любой лаборатории, предоставляющей услуги по искусственному оплодотворению бесплодным парам. Процедура обработки спермы состоит из 3 этапов:

1. Центрифугирование в градиенте плотности для выделения подвижных сперматозоидов и снижения числа других, не относящихся к сперматозоидам клеток, которые могут быть инфицированы;
2. Повторное отмывание для удаления внеклеточно расположенных ВИЧ;
3. Самопроизвольная миграция для получения образцов подвижных, не содержащих ВИЧ сперматозоидов (80, 81).

Рекомендуется перед искусственным оплодотворением исследовать все полученные образцы на ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции (82). Определение внутриклеточно расположенных ВИЧ требует специального оборудования и квалификации. Персонал лаборатории должен пройти специальное обучение и соблюдать меры предосторожности при работе с потенциально зараженной спермой.

6. Вспомогательные репродуктивные технологии при ВИЧ-инфекции

Перед процедурой искусственного оплодотворения необходимо диагностировать и провести лечение ИППП и оценить фертильность обоих партнеров. Уточняют, были ли беременности в прошлом, определяют показатели, характеризующие стадию ВИЧ-инфекции (включая число лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку), а также какую АРТ получают один или оба партнера.

Оценка фертильности у женщин включает определение овуляции, гормонального профиля (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон и пролактин), а также проходимости маточных труб; у мужчин – исследование спермы (число, подвижность, прогрессия и морфология сперматозоидов).

6.1. Фертильные пары

Парам, в которых инфицирована ВИЧ только женщина, рекомендуют искусственное осеменение. Его можно провести в домашних условиях. Сперму из презерватива вводят во влагалище с помощью шприца или другого чистого инструмента. Эту манипуляцию следует проводить в сроки предполагаемой овуляции. Данный метод позволяет женщине забеременеть, не инфицируя партнера.

У пар, в которых инфицирован мужчина, абсолютно безопасного способа зачатия не существует. Однако подготовка сперматозоидов (см. VII.5.1 выше), снижающая концентрацию ВИЧ в образцах, используемых для искусственного осеменения, позволяет многим мужчинам, живущим с ВИЧ, стать отцами не инфицированных ВИЧ детей (83). Фактически, при использовании обработанных отмыванием сперматозоидов с не определяемой современными методами вирусной нагрузкой риск передачи ВИЧ женщине и ребенку минимален (84).

Если оба партнера инфицированы ВИЧ, отмывание сперматозоидов снижает риск заражения женщины другими штаммами ВИЧ.

6.2. Бесплодные пары

Если после повторных попыток искусственного осеменения в домашних условиях беременность в течение года не наступила, пару направляют на консультацию и лечение по поводу бесплодия. В некоторых медицинских учреждениях доступны искусственное оплодотворение и другие вспомогательные репродуктивные технологии. Можно рассмотреть также вопрос усыновления.

Более подробная информация о беременности у ВИЧ-инфицированных женщин и о профилактике ПМР содержится в Протоколе 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку».

VIII. Цервикальные интраэпителиальные поражения и рак шейки матки

Рак шейки матки – один из самых распространенных видов рака, являющегося причиной женской смертности во всем мире. По оценкам, ежегодно раком шейки матки заболевают около 500 000 женщин (85). Этиологическую роль в развитии предраковых заболеваний и злокачественных новообразований нижних отделов генитального тракта, в том числе рака шейки матки, играют высокоонкогенные генотипы ВПЧ. Развитие рака из предраковых поражений – длительный процесс, который может продолжаться до 20 лет. Это обстоятельство послужило основанием для разработки программ цитологического скрининга для выявления предраковых заболеваний (см. Приложение 5) (86).

Относительный риск дисплазии или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) у женщин, живущих с ВИЧ, в 5–10 раз выше, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ (87, 88).

1. Первичная и последующая оценка

- Все женщины, у которых выявлена ВИЧ-инфекция, должны пройти полное гинекологическое обследование, включая исследование Пап-мазка (окрашенный по Папаниколау мазок с шейки матки для цитологического исследования) и исследование органов малого таза.
- У ВИЧ-инфицированных женщин часто наблюдаются остроконечные кондиломы и дисплазия вульвы (89), поэтому гинекологическое исследование должно включать тщательный осмотр наружных половых органов.
- Цитологический скрининг (исследование Пап-мазка) информативен у женщин, живущих с ВИЧ.
- Цитологическое исследование Пап-мазков необходимо предлагать женщинам, живущим с ВИЧ, не реже 1 раза в год. Исследование проводят так же, как не инфицированным ВИЧ женщинам (см. Приложения 5–7).
- При наличии предраковых заболеваний в анамнезе цитологическое исследование Пап-мазков проводят каждые 4–6 месяцев до получения 3 нормальных результатов подряд (89).
- При обнаружении атипичных клеток плоского эпителия неопределенной значимости (АПНЗ) или атипичных клеток плоского эпителия, не позволяющих исключить плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести, проводят исследование для выявления генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска (определение ДНК).
- Для подтверждения цитологических и визуальных отклонений от нормы полное исследование нижних отделов генитального тракта (включая влагалище, вульву, перианальную область), кольпоскопия, биопсия шейки матки проводится в следующих случаях:
 - патология при цитологическом исследовании Пап-мазков (персистирующие интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести с выявлением АПНЗ или цервикальные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести);
 - выделение типа ВПЧ высокого онкогенного риска;
 - в анамнезе патология в Пап-мазке без последующего лечения (89).

2. Общие принципы ведения пациенток с ЦИН

Тактика ведения женщин, живущих с ВИЧ, у которых обнаружена ЦИН, не отличается от таковой у женщин, не инфицированных ВИЧ. Несмотря на то, что АРТ иногда вызывает спонтанную регрессию ЦИН, тактика лечения пациенток, получающих и не получающих АРТ, одинакова.

При гистологически подтвержденном диагнозе ЦИН 1 (легкая степень) рекомендуется наблюдение. Исключение составляют следующие случаи:

- поражения персистируют в течение более 18–24 месяцев;
- поражения эволюционируют в ЦИН 2 или наблюдается еще более тяжелая степень поражения;
- пациентка не выполняет рекомендации по наблюдению (89, 90).

3. Лечение цервикальных интраэпителиальных поражений

- Перед началом лечения ВИЧ-инфицированной женщине необходимо объяснить необходимость тщательного наблюдения и, возможно, повторного лечения.
- Конусовидная биопсия проводится под местной анестезией в амбулаторных условиях с использованием техники «холодного ножа» или петлевой электроэксцизии (LEEP).
- При ЦИН 2 и ЦИН 3 применяют как методы деструкции и иссечения измененных тканей.
- У женщин, живущих с ВИЧ, наблюдается высокая вероятность рецидива, персистенции и прогрессирования умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки (ЦИН 2 и ЦИН 3) после лечения (40–60% случаев), поэтому обследование необходимо проводить каждые 6 месяцев. При обнаружении рецидива, персистенции или прогрессирования поражений высокой степени злокачественности показано неотложное лечение (90).
- В отсутствие сопутствующих гинекологических заболеваний, подлежащих хирургическому лечению, гистерэктомия по поводу предраковых заболеваний шейки матки противопоказана (90).
- Лечение ЦИН у пациенток, получающих и не получающих АРТ, одинаково.
- ЦИН не является показанием к назначению или изменению схемы АРТ.
- После лечения рекомендуется воздерживаться от влажных половых контактов. Если это невозможно, необходимо постоянное и правильное использование презервативов.

4. Лечение инвазивного рака

- Для определения стадии рака шейки матки используют классификацию Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) (91).
- Если число лимфоцитов CD4 <200/мкл, предпочтительно хирургическое лечение (по показаниям) или щадящая химио- или лучевая терапия (90).
- На поздних стадиях ВИЧ-инфекции прогноз при всех методах лечения рака шейки матки плохой. Если число лимфоцитов CD4 >200/мкл, возможно стандартное лечение.
- Для улучшения качества жизни ВИЧ-инфицированных женщин с раком шейки матки необходимы комплексные программы паллиативного лечения (см. Протокол 3 «Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ»).

5. Цитологическое исследование мазков из ануса

В настоящее время нет единого мнения относительно необходимости проведения массового исследования анальных Пап-мазков.

IX. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Данные должны собираться каждым медицинским учреждением на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие).

- число ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, имевших в половые контакты в последние 6 месяцев;
- число ВИЧ-инфицированных женщин (общее), использующих современные методы контрацепции;
- число ВИЧ-инфицированных беременных женщин;
- число прерванных беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, обследованных на ИППП;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых диагностированы ИППП;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших лечение ИППП;
- число ВИЧ-инфицированных женщин, обследованных на рак шейки матки в течение последних трех лет;
- число родов у пар, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ;
- число родов после искусственного оплодотворения у пар, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ.

Методы сбора данных должны основываться на принципах конфиденциальности; недопустимо разглашение полученной о пациентах информации в пределах или за пределами медицинского учреждения.

Приложение 1. Темы и вопросы, предлагаемые для сбора сексуального анамнеза

Начните сбор сексуального анамнеза с фразы:

«Сексуальная жизнь – важная составляющая жизни человека, влияющая на его здоровье, поэтому мы задаем всем нашим пациентам ряд вопросов. Вы можете отвечать только на те из них, которые сочтете уместными».

Сексуальная ориентация/идентичность

1. С кем вы предпочитаете иметь половые контакты: с мужчинами, женщинами или и с теми и с другими?
2. Вы считаете себя гетеросексуалом, гомосексуалом, бисексуалом или кем-то еще?
3. Кем вы себя считаете, мужчиной или женщиной? (Если этот вопрос уместен.)
 - а) Получали ли вы когда-нибудь гормональную терапию?
 - б) Вы меняли пол или рассматривали возможность перемены пола?
 - в) Вы подвергались или рассматривали возможность операции по перемене пола?

Сексуальные практики и сексуальное благополучие

1. Какие половые контакты вы практикуете?
 - а) Оральные?
 - б) Вагинальные?
 - в) Анальные?
 - г) Другие?
2. Как вы предохраняетесь от ВИЧ/ИППП?
3. Вы когда-нибудь использовали презервативы или другие барьерные методы контрацепции?
4. Если да, то при половых контактах какого типа?
5. Для МСМ:
 - а) Какую роль вы чаще играете, пассивную или активную?
 - б) Как вы предохраняетесь в обоих случаях?
6. Когда в последний раз у вас был незащищенный секс?
7. Вы употребляете наркотики или алкоголь до или во время сексуальных контактов?
8. Как вы считаете, алкоголь или наркотики влияют на ваши решения или способность выбрать менее опасную форму сексуального поведения?
9. Вы удовлетворены вашей сексуальной жизнью?
10. У вас возникают какие-либо проблемы при половых контактах (сексуальные расстройства)?
11. Если да, то какие?
12. Вы сейчас страдаете от депрессии? Не приходилось ли вам испытывать депрессию в прошлом?

Профилактика ВИЧ/ИППП

1. Вы изменили ваше сексуальное поведение в связи с выявлением ВИЧ/ИППП?
2. Как вы защищаете своего партнера(ов) от заражения ВИЧ-инфекцией?
3. Как часто (в процентном выражении) вы и ваш партнер(ы) используете презервативы или другие барьерные методы контрацепции, например влагалищные диафрагмы или шеечные колпачки?

Коммерческий секс

1. Вам когда-нибудь приходилось вступать в половые отношения в обмен на еду, жилье, наркотики или деньги?
2. Зарабатываете ли вы на жизнь коммерческим сексом?

Контрацепция

1. Для лиц гетеросексуальной или бисексуальной ориентации.
 - а) Какой метод контрацепции вы используете?
 - б) В течение какого времени?
 - в) Вы используете дополнительные барьерные методы?
2. Вы хотите забеременеть?
3. Если да, то когда вы планируете сделать это? Вы хотите предохраняться от беременности?

ИППП

1. Вы когда-нибудь получали лечение по поводу:
 - а) сифилиса;
 - б) гонореи;
 - в) проктита;
 - г) вагинита;
 - д) генитального герпеса;
 - е) хламидиоза;
 - ж) негонококкового уретрита;
 - з) воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ);
 - и) генитальных бородавок.
2. Где и когда вы лечились, какое получали лечение? Вы полностью выполняли назначения врача?
3. Вам когда-нибудь проводили цитологическое исследование Пап-мазков?
 - а) Если да, когда это было в последний раз?
 - б) Может быть вы знаете, были ли выявлены какие-либо отклонения от нормы?

Потребление психоактивных веществ

1. Вы курите, жуете табак?
 - а) Сколько сигарет вы выкуриваете за день? Сколько табака (жевательного или нюхательного) в день вы употребляете?
 - б) Как давно?
2. Как часто вы употребляете алкоголь? Сколько порций алкоголя в среднем вы употребляете за неделю?
 - а) Были ли случаи, когда вы выпили так много, что на следующий не могли ничего вспомнить (провал в памяти)?

- б) Вы испытывали когда-либо симптомы абстинентного синдрома (тяга к алкоголю, дрожь в руках, белая горячка и т. д.)?
 - в) Вас когда-нибудь беспокоило ваше пристрастие к алкоголю?
3. Принимаете ли вы наркотики для хорошего настроения?
- а) Какие?
 - б) Как часто вы принимаете эти наркотики (ежедневно, раз в неделю, раз в месяц, изредка)?
 - в) Как давно вы их принимаете?
 - г) Были ли случаи, когда после приема наркотиков вы на следующий день не могли ничего вспомнить?
 - д) Вас когда-нибудь беспокоило, что вы употребляете наркотики?
4. Принимаете ли вы какие-нибудь средства, чтобы расслабиться или уснуть? Если да, то какие?
5. Принимаете ли вы какие-нибудь анальгетики? Если да, то какие?
6. Вы когда-нибудь использовали инъекционное введение наркотиков или каких-либо лекарственных препаратов (включая стероиды и витамины)?
7. Если да, вы когда-нибудь (хотя бы однажды) пользовались совместно с другими лицами общими иглами или шприцами?
8. Употреблял ли кто-нибудь из ваших прошлых или нынешних половых партнеров инъекционные наркотики?

Насилие со стороны интимного партнера и гендерное насилие (Для того, чтобы избежать ненужного стресса у пациентки или пациента, перед тем как задавать вопросы, прочитайте раздел IV.4 этого протокола.)

- 1. Подвергались ли вы когда-нибудь сексуальному злоупотреблению, сексуальному оскорблению или изнасилованию?
- 2. Сталкивались ли вы во взрослой жизни с физическим насилием или угрозой физического насилия?
- 3. Если да, когда это происходило?
- 4. Подвергаетесь ли вы сейчас дискриминации, унижению, жестокому обращению или сексуальному насилию?
- 5. Вы уверены в своей безопасности? Например, не вынуждают ли вас вступать в половые контакты, используя физическую силу? Случалось ли вам вступать в половые контакты из страха перед партнером?
- 6. Вас когда-нибудь принуждали силой делать во время полового акта то, что вы считали оскорбительным или унижительным?

Приложение 2. Диагностика и лечение сифилиса у ЛЖВ

- Недостаточность клеточного и гуморального иммунитета может изменять естественное течение сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов.
- Диагностика и лечение сифилиса у ЛЖВ может иметь свои особенности, которые обусловлены быстрым клиническим течением с необычными проявлениями, включая повышенный риск нейросифилиса и высокую частоту случаев неэффективного лечения (6).
- Лечение ранних форм сифилиса рекомендуется проводить у ЛЖВ так же, как у других пациентов. Если возможно, исследуют спинномозговую жидкость и при необходимости назначают более интенсивное лечение, независимо от клинической стадии сифилиса (92).
- Клиническая и серологическая оценка ВИЧ-инфицированных пациентов с сифилисом должна проводиться через 3, 6, 9, 12 и 24 месяца после лечения.
- При неэффективности терапии соответствующий курс лечения повторяют (6).

Приложение 3. Лечение кандидозного вульвовагинита у женщин, живущих с ВИЧ

Полемика относительно более широкого распространения КВВ (особенно рецидивирующего) у женщин, живущих с ВИЧ, по сравнению с контрольной группой женщин без ВИЧ-инфекции, продолжается (93). Следовательно, предлагать пройти тестирование на ВИЧ женщинам, страдающим рецидивирующим КВВ, нецелесообразно.

У женщин, живущих с ВИЧ, кандидоз часто поражает несколько анатомических областей, в том числе вульву и влагалище. Заболевание в большинстве случаев характеризуется тяжелым рецидивирующим течением.

Спектр микроорганизмов при КВВ у инфицированных и не инфицированных ВИЧ женщин одинаков (93). Лечение включает местное применение производных имидазола (миконазол, клотримазол, эконазол, бутоконазол, терконазол и др.) или нистатина. Хотя производные имидазола дороже, но они эффективнее нистатина и требуют менее продолжительного курса лечения (94).

Принципы лечения КВВ у инфицированных и не инфицированных ВИЧ женщин одинаковы (см.табл. 13). Данных об эффективности стандартного лечения хронического КВВ нет. Женщины, живущие с ВИЧ, могут нуждаться в повторных курсах лечения. Рекомендуется ограничить или исключить предрасполагающие факторы (антимикробная терапия, местное применение антисептиков или антибиотиков, спринцевание). Полезно одновременное пероральное лечение кандидоза прямой кишки нистатином и флуконазолом для предупреждения рецидивов. Хотя лечение половых партнеров не рекомендуется, его следует рассмотреть, если у женщины рецидивирующий КВВ.

Таблица 13. Лечение кандидозного вульвовагинита у женщин, живущих с ВИЧ				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Флуконазол	100 мг	Однократно	Внутрь	Однократно
Клотримазол	500 мг	Однократно	Интравагинально	Однократно
<i>Препараты второго ряда</i>				
Кетоконазол	200 мг	2 раза в сутки	Внутрь	3 суток
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	7 суток
<i>Поддерживающее лечение рецидивирующего кандидоза</i>				
Нистатин	2–4 млн ед.	2 раза в сутки	Внутрь	10 суток
<i>или</i>				
Флуконазол	50–200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	10 суток
<i>Препараты третьего ряда</i>				
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	
Итраконазол	100 мг	1 раз в сутки	Внутрь	В зависимости от ответа на лечение, в среднем 7–10 суток

Приложение 4. Лечение бактериального вагиноза у женщин, живущих с ВИЧ

Бактериальный вагиноз (БВ) – клинический синдром, характеризующийся замещением нормальной микрофлоры влагалища, представленной продуцирующими перекись водорода *Lactobacillus spp.*, анаэробными бактериями - *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis*. Для подтверждения связи между изменением микрофлоры влагалища и заражением ВИЧ-инфекцией необходимы дополнительные исследования.

- Лечение половых партнеров не дает положительного эффекта.
- Рекомендуется ограничить или исключить действие предрасполагающих факторов таких, как внутривлагалищное применение антисептиков или антимикробных средств и спринцевание.
- Рекомендуемая схема лечения БВ – метронидазол 400 или 500 мг внутрь 2 раза в сутки, в течение 7 суток. Пациенток, принимающих метронидазол, необходимо предупредить, что на протяжении всего лечения и в течение 24 часов после приема последней дозы препарата нельзя употреблять алкоголь.
- Другие схемы:
 - метронидазол, 2 г внутрь однократно;
 - клиндамицин (2% крем), 5 г интравагинально на ночь в течение 7 дней;
 - метронидазол (0,75% гель), 5 г интравагинально 2 раза в сутки в течение 5 дней;
 - клиндамицин, 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней (93).

Приложение 5. Методы скрининга для выявления рака шейки матки

1. Классический метод скрининга для выявления рака шейки матки – цитологическое исследование мазков с шейки матки (Пап-мазок). Частота ложноотрицательных результатов при однократном исследовании составляет 10–25% (90). Регулярное проведение исследования значительно повышает точность результатов. Контролируемые клинические испытания не выявили снижения чувствительности и специфичности исследования Пап-мазков у ВИЧ-инфицированных женщин. Для использования цитологического исследования Пап-мазков в качестве метода цитологического скрининга необходимо наличие соответствующей инфраструктуры в медицинских учреждениях всех уровней. Для классификации результатов исследования Пап-мазка, как у инфицированных, так и у не инфицированных ВИЧ женщин, рекомендуется использовать систему Бетесда (Bethesda System) (95). (См. Приложение 6 ниже.)
2. К альтернативным методам скрининга относится визуальное обследование шейки матки после обработки 3–4% раствором уксусной кислоты, позволяющее отличить нормальные участки от поражений. Метод не рекомендуется использовать в учреждениях, где возможно цитологическое исследование Пап-мазка.
3. Новые методики цервикального скрининга с использованием жидкостной цитологии позволяют повысить чувствительность, хотя и за счет более высокой стоимости, и дают возможность прямого определения ДНК ВПЧ. Преимущества использования этого теста у женщин, живущих с ВИЧ, не оценивались.
4. Исследование ВПЧ для выявления типов ВПЧ высокого онкогенного риска (исследование ДНК) позволяет определить или исключить наличие онкогенных типов и рекомендуется при пограничных результатах исследования Пап-мазка (наличие АПНЗ или клеток, не позволяющих исключить плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести).

Приложение 6. Отчет об исследовании Пап-мазка по системе Бетесда 2001 г.

Для оценки результатов исследования Пап-мазков как у инфицированных, так и у не инфицированных ВИЧ женщин, предложена система Бетесда (95).

Таблица 14. Отчет об исследовании Пап-мазка (в соответствии с системой Бетесда 2001 г.)	
Качество образца	Можно использовать для оценки Нельзя использоваться для оценки
Общая категория	Отсутствие интраэпителиального поражения или признаков злокачественности Изменения эпителиальных клеток Другое
Интерпретация результатов	Отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности Изменения эпителиальных клеток <i>Плоский эпителий</i> Атипия плоского эпителия неопределенной значимости (АПНЗ) Изменения плоского эпителия низкой степени тяжести, включая изменения, обусловленные ВПЧ, и дисплазию легкой степени/ЦИН 1 Изменения плоского эпителия высокой степени тяжести, включая дисплазию умеренной и тяжелой степени (ЦИН 2, ЦИН 3) и карциному <i>in situ</i> Плоскоклеточная карцинома <i>Железистый эпителий</i> Изменения железистого эпителия

Источник: Solomon et al., 2002 (95).

Приложение 7. Тактика при выявлении патологии в Пап-мазках

Таблица 15. Тактика, рекомендованная при выявлении патологии в Пап-мазках	
Результат исследования Пап-мазка	Тактика (на основе результатов гистологии)
Мазок не пригоден для оценки	Повторно взять мазок, устранив причину неудовлетворительного качества мазка
Изменения плоского эпителия низкой степени тяжести (АПНЗ)	Повторить исследование через 6–12 месяцев: <ul style="list-style-type: none"> • если патологии не выявлено, продолжать наблюдение в соответствии с национальными рекомендациями; • если обнаружены изменения плоского эпителия низкой степени тяжести (АПНЗ) направить на кольпоскопию.
Изменения плоского эпителия высокой степени тяжести (клетки, не позволяющие исключить злокачественные поражения)	Направить на кольпоскопию
Инвазивный рак	Направить в стационар для обследования и лечения

Источник: WHO, в печати (90).

Библиография

1. *Programme of action of the International Conference on Population and Development*. New York, United Nations Population Fund, 1994:7.2.
2. De Konig K et al., eds. *Integration of sexual health into reproductive health services: needs, evidence and implication: a review paper*. Geneva, Royal Tropical Institute/WHO, 2005.
3. Sexual health: a new focus for WHO. *Progress in Reproductive Health Research*, 2004, 67:1–8.
4. Gender and sexual health. *Reproductive Health Outlook*, 2005 (http://www.rho.org/html/gsh_keyissues.htm#Sexuality, accessed 1 September 2005).
5. Kurth A et al. A national survey of clinic sexual histories for sexually transmitted infection and HIV screening. *Sexually Transmitted Diseases*, 2005, 32(6):370–376.
6. *The clinical management of the HIV-infected adult: a manual for midlevel clinicians*. Washington, DC, United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Bureau, 2003.
7. Schrooten F et al. Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. *AIDS Care*, 2004, 16(5):550–557.
8. Goldmeier D, Kocsis A, Wasserman M. Sexual dysfunction in women with HIV. *Sexually Transmitted Infections*, 2005, 81(4):284.
9. Tien P et al. Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2003, 34(5):461–466.
10. Lambert S, Keegan A, Petrak J, Sex and relationships for HIV-positive women since HAART: a quantitative study. *Sexually Transmitted Infections*, 2005, 81:333–337.
11. Lamba H. et al. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *International Journal of STD & AIDS*, 2004, 15(4):234–237.
12. Colson A, Sax P. Sexual dysfunction and HIV infection. *AIDS Clinical Care*, 2000, 12(5):39–46.
13. Collazos J et al. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 31(3):322–326.
14. Schrooten W et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS Care*, 2001, 15(8):1019–1023.
15. Colebunders R et al. Prevention of nevirapine-associated rash. *The Lancet*, 2001, 357(9253):392–393.
16. Colebunders R et al. HIV and sexual dysfunction. *International Journal of STD & AIDS*, 2003, 14(1):69.
17. Crosby R, DiClemente RJ. Use of recreational Viagra among men having sex with men. *Sexually Transmitted Infections*, 2004, 80(6):466–468.
18. Stall R et al. Alcohol use, drug use and alcohol-related problems among men who have sex with men: the Urban Men's Health Study. *Addiction*, 2001, 96(11):1589–1601.
19. HIV InSite. Database of antiretroviral drug interactions (*online database*). San Francisco, University of California, 2005 (<http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?page=ar-00-02&post=1>, accessed 6 June 2006).
20. *Drug–drug interactions between HAART, medications used in substance use treatment, and recreational drugs*. Albany, New York State Department of Health AIDS Institute (http://www.hivguidelines.org/public_html/sub-ddi/sub-ddi.pdf, accessed 6 June 2006).
21. Anderson JR, ed. *A guide to the clinical care of women with HIV/AIDS*. Washington, DC, United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Bureau, 2005.
22. Helfgott A et al. Vaginal infections in human immunodeficiency virus-infected women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000, 183(2):347–355.
23. Moodley P et al. *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(4):519–522.
24. Sexually transmitted diseases and infections (STDs and STIs) and HIV/AIDS research: HIV/AIDS in female populations. Rockville, MD, United States National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), 2005 (<http://www.nichd.nih.gov/womenshealth/STDHIV.cfm>, accessed 1 October 2005).
25. Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Journal of the National Cancer Institute: Monographs*, 1998, 23:43–49.

26. Centers for Disease Control and Prevention. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men: Netherlands, 2003–2004. *MMWR*, 2004, 53(42):985–988.
27. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sexually Transmitted Infections*, 2004, 80(4):255–263.
28. Manavi K, McMillan A, Young H. The prevalence of rectal chlamydial infection amongst men who have sex with men attending the genitourinary medicine clinic in Edinburgh. *International Journal of STD & AIDS*, 2004, 15(3):162–164.
29. Cohen C et al. Increasing detection of asymptomatic syphilis in HIV patients. *Sexually Transmitted Infections*, 2005, 81:217–219.
30. Stolte I et al. Perceived viral load, but not actual HIV-1-RNA load, is associated with sexual risk behaviour among HIV-infected homosexual men. *AIDS*, 2004, 18(14):24.
31. Macdonald N et al. Recent trends in diagnoses of HIV and other sexually transmitted infections in England and Wales among men who have sex with men. *Sexually Transmitted Infections*, 2004, 80(6):492–497.
32. Boily M. et al. The impact of the transmission dynamics of the HIV/AIDS epidemic on sexual behaviour: a new hypothesis to explain recent increases in risk-taking behaviour among men who have sex with men. *Medical Hypotheses*, 2005, 65(2):215–226.
33. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6(1):21–31.
34. Daling JR et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*, 2004, 101(2):270–280.
35. European STD guidelines. *International Journal of STD and AIDS*, 2001, 12(Suppl. 3).
36. Niccolai L, Winston D. Physicians' opinions on partner management for nonviral sexually transmitted infections. *American Journal of Preventive Medicine*, 2005, 28(2).
37. Golden M. et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352(7):676–685.
38. Schillinger J et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated *Chlamydia trachomatis* infection among women: a randomized controlled trial. *Sexually Transmitted Diseases*, 2003, 30(1):49–56.
39. Koenig L, Moore J. Women, violence, and HIV: a critical evaluation with implications for HIV services. *Maternal and Child Health Journal*, 2000, 4(2):103–109.
40. Stevens P, Richards D. Narrative case analysis of HIV infection in a battered woman. *Health Care for Women International*, 1998, 19(1):9–22.
41. Zierler S et al. Violence victimization after HIV infection in a US probability sample of adult patients in primary care. *American Journal of Public Health*, 2000, 90(2):208–215.
42. North R, Rothernberg K. Partner notification and the threat of domestic violence against women with HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 1993, 329:1194–1196.
43. Mathews C et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, 4(CD002843).
44. *Guidelines for medico-legal care for victims of sexual violence*. Geneva, WHO, 2003.
45. Groce N. *HIV/AIDS and disability: capturing hidden voices: global survey on HIV/AIDS and disability*. New Haven, World Bank/Yale University, 2003.
46. Cook J. Sexuality and people with psychiatric disabilities. *Sexuality and Disability*, 2000. 18(3): 195–206.
47. *Disability and HIV/AIDS*. Washington, DC, World Bank, 2004 (At a Glance Series).
48. Nosek M, Howland C, Hughes R. The investigation of abuse and women with disabilities: going beyond assumptions. *Violence Against Women*, 2001, 7:477–499.
49. Altman BM, Cooper BF, Cunningham PJ. The case of disability in the family: impact on health care utilization and expenditures for non-disabled members. *The Milbank Quarterly*, 1999, 77(1):39–75.
50. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*, 3rd ed. Geneva, WHO, 2004 (<http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec.pdf> accessed 6 June 2006).

51. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Condoms: dual-purpose barriers. *Progress in Reproductive Health Research*, 1995, 33 (<http://www.who.int/reproductive-health/hrp/progress/59/news59.html>, accessed 3 May 2006).
52. *Rapid needs assessment tool for condom programming*. New York, United Nations Population Fund, Population Council, 2003 (http://www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/260_filename_CONDOM_RNAT.pdf, accessed 17 February 2005).
53. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, 1(CD003255).
54. Gottlieb GS, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *The Lancet*, 2004, 363(9409):619–22.
55. Norman LR. Predictors of consistent condom use: a hierarchical analysis of adults from Kenya, Tanzania and Trinidad. *International Journal of STD & AIDS*, 2003, 14(9):584–590.
56. French PP et al. Use effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sexually Transmitted Diseases*, 2003, 30(5):433–439.
57. Fontanet AL et al. Protection against sexually transmitted diseases by granting sex workers in Thailand the choice of using the male or female condom: results from a randomized controlled trial. *AIDS*, 1998, 12(14):1851–1859.
58. Drew WL et al. Evaluation of the virus permeability of a new condom for women. *Sexually Transmitted Diseases*, 1990, 17(2):110–112.
59. Trussell J, Kowal D. The essentials of contraception. In: Hatcher RA et al., eds. *Contraceptive technology*, 17th ed. New York, Ardent Media, 1998:216–217.
60. *WHO/CONRAD technical consultation on nonoxynol-9, 9–10 October 2001*. Geneva, WHO, 2003.
61. Criniti A et al. Association of hormonal contraception and HIV-seroprevalence in Nairobi, Kenya. *AIDS*, 2003, 17:2667–2669.
62. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*, 1999, 59:147–151.
63. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *The Lancet*, 1999, 352:428–433.
64. Raymond EG et al. Meclizine for prevention of nausea associated with use of emergency contraceptive pills: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 95:271–277.
65. Von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *The Lancet*, 2002, 360(9348):1803–1810.
66. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Rockville, MD, United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Treatment Information Services, 2005 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=9&ClassID=2>, accessed 3 May 2006).
67. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Safe abortion, technical and policy guidance for health systems*. Geneva, WHO, 2004 (http://www.who.int/reproductive-health/publications/safe_abortion/safe_abortion.pdf accessed 6 June 2006).
68. Ellerbrock TV et al. Characteristics of menstruation in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 87(6):1030–1034.
69. Harlow SD et al. Substance use and psychotherapeutic medications: a likely contributor to menstrual disorders in women who are seropositive for human immunodeficiency virus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2003, 188(4):881–886.
70. Thackway S et al. Fertility and reproductive choice in women with HIV-1 infection. *AIDS*, 1997, 11(5):663–667.
71. Muller CH, Coombs RW, Krieger JN. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1 seropositive men. *Andrologia*, 1998, 30(Suppl 1):15–22.
72. Krieger JN et al. Fertility parameters in men infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 164(3):464–469.

73. Dulioust E et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Human Reproduction*, 2002, 17(8):2112–2118.
74. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1998, 105(8):836–848.
75. Coley JL et al. The association between maternal HIV-1 infection and pregnancy outcomes in Dar es Salaam, Tanzania. *BJOG*, 2001, 108(11):1125–1133.
76. Weisser M et al. Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*, 1998;17(5):404–410.
77. Vimercati A et al. Immunological markers in HIV-infected pregnant and non-pregnant women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 2000, 90(1):37–41.
78. Semprini AE et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *The Lancet*, 1992, 340(8831):1317–1319.
79. Marina S et al. Human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 1998, 70(1):35–39.
80. Henkell RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2003, 14(1):108.
81. Pasquier C et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS*, 2000, 14(14):2093–2099.
82. Lyerly AD, Anderson J. Human immunodeficiency virus and assisted reproduction: reconsidering evidence, reframing ethics. *Fertility and Sterility*, 2001, 75(5):843–858.
83. Englert Y et al. Reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Human Reproduction Update*, 2004, 10(2):149–162.
84. Baker HWG et al. Use of assisted reproductive technology to reduce the risk of transmission of HIV in discordant couples wishing to have their own children where the male partner is seropositive with an undetectable viral load. *Journal of Medical Ethics*, 2003, 29:315–320.
85. Shanta V, et al. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *Journal of the Indian Medical Association*, 2000, 98(2):49–52.
86. International Agency for Research on Cancer. *Cervix cancer screening*. Oxford, Oxford University Press, 2005 (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 10).
87. Wright TC Jr et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstetrics and Gynecology*, 1994, 84(4):591–597.
88. Sun XW et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetrics and Gynecology*, 1995, 85(5 Pt 1):680–686.
89. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. *MMWR*, 2004, 53(RR–15):1–112.
90. *Comprehensive cervical cancer control: a guide for essential practice*. Geneva, WHO, in press.
91. Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1996, 103(5):405–406.
92. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. Geneva, WHO, 2003.
93. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31(5):1225–1233.
94. *HIV/AIDS treatment and care*, version 1. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004:48 (WHO Protocols for CIS Countries; <http://www.euro.who.int/document/e83863.pdf>, accessed 29 March 2006).
95. Solomon D et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 2002, 287 (16):2114–2119.



ЕВРОПА

10 Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Основная концепция	409
II. Общие сведения	410
III. Первичное обследование	411
1. Первичное обследование беременных в службах дородовой помощи	411
2. Консультирование	411
IV. Проведение ППМР в службах дородовой помощи и в роддомах	413
1. Возможные сценарии проведения ППМР в службах дородовой помощи и в роддомах	413
1.1. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья пока не нуждаются в АРТ	414
1.2. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья нуждаются или могут нуждаться в АРТ	415
1.3. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые начали АРТ до беременности	416
1.4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые впервые обращаются за помощью к моменту родов	417
1.5. ППМР у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с активным туберкулезом.....	417
2. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики	418
2.1. Организация помощи	418
2.2. Оценка наркотической зависимости и симптомов абстиненции у беременных женщин	418
2.3. Воздействие психоактивных веществ и абстинентный синдром во время беременности	420
2.4. Консультирование и лечение при наркотической зависимости	420
2.5. Заместительная терапия опиоидами во время беременности	421
2.5.1. Заместительная терапия метадоном	421
2.5.2. Заместительная терапия бупренорфином	422
2.6. Ведение ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью, поступивших в момент родов и не получавших дородовой помощи	423
2.6.1. Обезболивание	423
3. Ведение женщин в послеродовом периоде.....	423
3.1. Консультирование по вскармливанию.....	423
3.2. Консультирование по послеродовой контрацепции.....	424
4. Ведение новорожденных в роддоме	424
4.1. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных	424
4.2. Ведение новорожденных с наркотической зависимостью и абстинентным синдромом	424
4.2.1. Клиническое обследование	424
4.2.2. Лечение абстинентного синдрома у новорожденных.....	425
4.3. Иммунизация	426
5. Направление для получения дальнейшей помощи.....	426

V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	427
Приложение 1. Препараты, которые применяются для лечения зависимости от психоактивных веществ у беременных	428
Приложение 2. Определение приемлемости, осуществимости, финансовой доступности, стабильности и безопасности искусственного вскармливания	430
Приложение 3. Оценка тяжести абстинентного синдрома у новорожденных в баллах.....	432
Библиография.....	433

I. Основная концепция

- Клиническая профилактика передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) от матери ребенку (ППМР) должна быть частью непрерывной комплексной помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям. Службы ППМР должны работать сообща с другими государственными и негосударственными службами лечения и помощи при ВИЧ/СПИДе, охраны репродуктивного здоровья, педиатрической и наркологической помощи, снижения вреда от наркотиков, психологической и социальной поддержки, защиты детей и др.
- Беременные женщины, являющиеся потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), должны иметь такой же свободный недискриминационный доступ к медицинской помощи, включая антиретровирусную терапию (АРТ), поддержку репродуктивного здоровья, ППМР и акушерскую помощь, как и беременные женщины, не употребляющие наркотики.
- Вся медицинскую документацию, независимо от того, содержит она или не содержит данные о ВИЧ-инфекции, необходимо вести и хранить в соответствии с правилами соблюдения врачебной тайны. Доступ к такой документации должны иметь только медработники, непосредственно участвующие в оказании помощи пациентке, и только в том объеме, который необходим для их работы.

II. Общие сведения

Все больше женщин, живущих с ВИЧ, хотят сохранить беременность; при этом их новорожденные дети будут подвергаться высокому риску заражения ВИЧ внутриутробно, во время родов и при кормлении грудью. Если не предпринимать никаких мер, риск передачи ВИЧ от матери ребенку (ПМР) у детей, находящихся на искусственном вскармливании, составляет 15–30%; грудное вскармливание повышает риск до 20–45% (1).

Сегодня существуют эффективные методы ППМР. Там, где эти методы доступны и применяются, частоту ПМР удается снизить до 1–2% (1–3). К этим методам относятся:

- антиретровирусная профилактика (АРВ-профилактика), которая проводится у матери во время беременности и родов и у ребенка в первые недели жизни;
- акушерские вмешательства, включая плановое кесарево сечение (ПКС);
- отказ от грудного вскармливания (4–6).

Сегодня стоит задача добиться такого же сокращения частоты ПМР во всем Европейском регионе ВОЗ, особенно в тех странах, где эпидемия ВИЧ-инфекции растет за счет потребления инъекционных наркотиков, а система здравоохранения ослаблена из-за переходного периода в экономике. Высокий охват дородовой помощью, наличие развитой инфраструктуры здравоохранения, высокий уровень грамотности, относительно низкая распространенность инфекций и доступность эффективных мер по ППМР предоставляют этому региону благоприятную возможность для того, чтобы искоренить младенческую ВИЧ-инфекцию и стать примером для всего мира.

ВОЗ пропагандирует комплексную стратегию профилактики ВИЧ-инфекции у младенцев и маленьких детей, состоящую из четырех направлений:

1. первичная профилактика ВИЧ-инфекции;
2. предупреждение нежелательной беременности у ВИЧ-инфицированных женщин;¹
3. профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку;
4. предоставление лечения, помощи и поддержки ВИЧ-инфицированным матерям и их семьям (7).

Этот протокол касается третьего направления стратегии – профилактики передачи ВИЧ от матерей их детям и соответствует региональной цели по профилактике ВИЧ-инфекции у младенцев в Европе (8): добиться к 2010 г. снижения частоты ВИЧ-инфекции у младенцев – до менее 1 случая на 100 000 живорожденных и частоты ВИЧ-инфекции у младенцев, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, – до менее 2%.

Европейская цель соответствует глобальной цели, поставленной на Специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН по ВИЧ/СПИДУ в 2001 г. – снизить к 2010 г. долю ВИЧ-инфицированных младенцев на 50% (9).

¹ См. также Протокол 9 “Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ”

III. Первичное обследование

1. Первичное обследование беременных в службах дородовой помощи

Дородовое консультирование и тестирование на ВИЧ – эффективное медицинское вмешательство, позволяющее снизить частоту ПМР. Кроме того, это удобный момент для начала лечения и оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и их детям.

Предложение провести тестирование на ВИЧ – это возможность выявления ВИЧ-инфекции у беременных женщин на самом раннем этапе беременности и предоставления им полного набора услуг по профилактике ПМР и минимизации риска передачи ВИЧ их детям во время беременности, родов и в послеродовой период.

Тестирование на ВИЧ должно быть добровольным и проводиться без принуждения. Женщина должна дать письменное согласие на тестирование и иметь право отказаться от него. Тестирование должно сопровождаться обязательным консультированием.

Первичная оценка для выявления ВИЧ-статуса должна включать:

- дотестовое консультирование;
- исследование на антитела к ВИЧ (обычно иммуноферментный анализ (ИФА) и/или экспресс-тесты²) и подтверждение положительного результата ИФА методом иммуноблоттинга;
- послетестовое консультирование, включающее рекомендации по снижению рискованного поведения независимо от результатов тестирования.

Если женщина инфицирована ВИЧ, необходимо провести дальнейшее обследование с участием специалиста по ВИЧ-инфекции для определения клинической стадии болезни и составления плана ППМР.³

Одна из основных задач дотестового консультирования – выявление потребления любых наркотиков (включая инъекционные), а также оценка риска заражения женщины от полового партнера. Употребление наркотиков и особенно зависимость от них отрицательно сказываются на течении беременности и развитии плода и требуют предоставления специализированной помощи во время беременности, родов и в послеродовой период, как матери, так и плоду/новорожденному.

Более подробно оценка симптомов наркозависимости и абстиненции описана в разделе IV.2.3 ниже.

2. Консультирование

После первичного обследования ВИЧ-инфицированную беременную женщину необходимо проконсультировать по следующим вопросам в соответствии с конкретной ситуацией:

- использование презервативов для профилактики передачи ВИЧ-инфекции и других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), при половых контактах;
- риск передачи ВИЧ плоду/новорожденному и способы профилактики;
- риск и польза АРВ-профилактики, являющейся частью стратегии ППМР;
- риск перинатальной передачи вирусов гепатита В и С и пути его снижения;

² Экспресс-тесты должны быть в наличии в роддомах для обследования рожениц, поступающих без данных предшествующего тестирования на ВИЧ.

³ Клиническое и лабораторное обследование описано в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

- риск перинатальной передачи сифилиса, необходимость лечения сифилиса, гонореи и хламидиоза для снижения риска передачи ВИЧ;
- влияние наркотиков на развитие плода, включая абстинентный синдром и лекарственные взаимодействия (см. раздел IV.4.2 ниже);
- направление в службы снижения вреда и лечения наркотической зависимости, включая при необходимости заместительную терапию;
- влияние способа родоразрешения на риск передачи ВИЧ, в том числе польза и риск кесарева сечения (КС);
- рекомендации по вскармливанию ребенка (см. также раздел IV.3.1 ниже).

После того, как ВИЧ-инфицированной женщине будет предоставлена полная и точная информация о вероятном риске и возможностях по предоставлению медицинской помощи, она должна принять информированное решение о сохранении или прерывании беременности. Ни при каких обстоятельствах недопустимо принуждать женщину прервать беременность.

IV. Проведение ППМР в службах дородовой помощи и в роддомах

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), открытые испытания и обсервационные исследования подтвердили эффективность АРВ-профилактики (4, 10–24) и КС как способов ППМР.

- Назначение зидовудина ВИЧ-инфицированной женщине на ранних сроках беременности и во время родов, а также ей и ребенку в послеродовой период снижает частоту вертикальной передачи ВИЧ в популяции младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, с 25,5 до 8,3% (25–27).
- Использование для лечения матери и ребенка схемы из трех препаратов, включающей ингибиторы протеазы (ИП), может снижать частоту ППМР до 0,9–1,3% (5, 28).
- Эффективность КС для ППМР подтверждена с использованием мета-анализа (28) и в РКИ (29) еще до начала широкого использования комбинированной терапии у беременных. Однако накопленные данные обсервационных исследований показали, что у женщин с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки (ВН) на фоне терапии передача ВИЧ ребенку при естественных родах происходит очень редко, поэтому рекомендации по профилактическому КС были изменены (30).
- Если принимается решение о проведении КС для профилактики передачи ВИЧ, его нужно проводить на сроке 38 недель гестации, установленном по наиболее достоверным клиническим показателям, и избегать амниоцентеза (31).

Вопрос о назначении АРВ-профилактики для ППМР необходимо решать в тесном сотрудничестве с медицинским персоналом служб дородовой помощи и специалистами по ВИЧ-инфекции. Профилактические вмешательства для беременной женщины выбирают на основании:

- показаний к АРТ;
- срока гестации на момент обращения;
- уровня медицинского учреждения (учреждение первичной медицинской помощи, специализированное учреждение);
- использования АРВ-препаратов в анамнезе;
- наличия сопутствующих заболеваний или состояний;
- доступности АРВ-препаратов.

Предоставление ППМР ВИЧ-инфицированным беременным женщинам не должно зависеть от того, потребляют они наркотики или нет.

Решение о начале АРТ у беременной женщины должно основываться на классификации клинических стадий ВИЧ-инфекции, разработанной ВОЗ, и на иммунологических критериях (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», табл. 6 и Приложение 2).

1. Возможные сценарии проведения ППМР в службах дородовой помощи и в роддомах

В большинстве случаев беременных женщин, инфицированных ВИЧ, можно отнести к одной из следующих категорий:

1. те, кто в настоящее время не нуждаются в АРТ по состоянию здоровья;
2. те, кто нуждаются или могут нуждаться в АРТ по состоянию здоровья;
3. те, кто начал АРТ до беременности;
4. те, кто не обращался в соответствующие службы до момента родов.

1.1. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья пока не нуждаются в АРТ

Таблица 1.		ВИЧ-инфицированные беременные женщины, пока не нуждающиеся в АРТ по состоянию здоровья			
Гестационный возраст и число CD4	АРВ-профилактика во время беременности	АРВ-профилактика во время родов	АРВ-профилактика после родов		Способ родоразрешения
24–28 недель	<i>Если есть возможность определить (ВН) и она составляет $\leq 10\,000$ копий/мл, и пациентка ранее не получала зидовудин.</i>				
Число CD4 >350/мкл	Зидовудин 300 мг внутрь 2 раза в сутки (32). Следить за уровнем гемоглобина.	<p><i>При ПКС:</i> Продолжать прием только зидовудина^а.</p> <p><i>Если самопроизвольные роды начались до намеченной даты ПКС:</i> Зидовудин 300 мг^а каждые 3 ч до рождения ребенка + ламивудин 150 мг внутрь 2 раза в сутки + невирапин 200 мг однократно в начале родов</p>	С невирапином во время родов (предпочтительный вариант)	<p><i>Мать:</i> Зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток после родов^б</p> <p><i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг + ламивудин 2 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток^б + невирапин 2 мг/кг однократно после рождения</p>	ПКС на 38-й неделе беременности или самопроизвольные роды ^г
			Без невирапина во время родов	<p><i>Мать:</i> Отменить зидовудин.</p> <p><i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток^б. Начать в первые 8 часов жизни</p>	
<i>Если нет возможности определить ВН или ВН >10 000 копий/мл или женщина ранее получала зидовудин^б</i>					
	Зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг + саквинавир/ритонавир ^с 800/100 мг внутрь 2 раза в сутки ^ж	Продолжать ту же схему до рождения ребенка	<p><i>Мать:</i> После родов отменить все три препарата.</p> <p><i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток^б. Начать в первые 8 часов после рождения.</p>	<p>Если на 36–38-й неделе ВН <1000 копий/мл, ждать самопроизвольных родов.³</p> <p>Если на 36–38-й неделе ВН >1000 копий/мл, провести ПКС на 38-й неделе.</p> <p>Если нет возможности определить ВН и соблюдение ВААРТ <95%, провести ПКС на 38-й неделе.</p> <p>Если нет возможности определить ВН и соблюдение режима ВААРТ >95%, ждать самопроизвольных родов.³</p>	

^а Если доступен зидовудин для в/в введения, начать инфузию зидовудина за 4 ч до начала ПКС (2 мг/кг в течение первого часа, затем 1 мг/кг/ч до перерезания пуповины).

^б Зидовудин + ламивудин в родах и в течение 7 сут после родов назначают для снижения риска развития устойчивости к невирапину у матери и ребенка. Если мать не получала невирапин, отменить АРТ сразу после ПКС.

- ⁸ Если мать во время беременности получала АРВ-профилактику менее 4 недель, ребенок должен получать зидовудин 4 недели. Недоношенным новорожденным зидовудин назначают в дозе 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.
- [†] Окончательное решение о способе родоразрешения женщина должна принять после консультирования о риске и преимуществах КС и естественных родов. При естественных родах нужно избегать инвазивных акушерских вмешательств, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии.
- [‡] Если женщина ранее получала АРТ или существует риск того, что инфекция вызвана устойчивым штаммом ВИЧ, в выборе АРТ поможет исследование лекарственной устойчивости.
- [°] В качестве альтернативы можно использовать лопинавир/ритонавир 400/100 мг или нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки внутрь.
- ^{*} Соблюдение режима лечения может быть проблемой из-за осложнений, связанных с беременностью.
- [‡] Следует избегать инвазивных акушерских вмешательств, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии. Эпизиотомию следует проводить только по строгим акушерским показаниям (33).

1.2. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые по состоянию здоровья нуждаются или могут нуждаться в АРТ

Если у беременной женщины имеются показания к проведению АРТ в связи с состоянием ее собственного здоровья, но терапию она до сих пор не получала, необходимо назначить схему высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) первого ряда. В качестве терапии первого ряда и для профилактики ПМР рекомендуется использовать комбинации, содержащие зидовудин, ламивудин и невирапин (19, 34, 35). Для поддержания здоровья АРТ у таких женщин необходимо продолжать и после родов.

Таблица 2. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые нуждаются или могут нуждаться в АРТ по состоянию здоровья			
Гестационный возраст и число CD4	АРВ-профилактика во время беременности и родов	АРВ-профилактика после родов	Способ родоразрешения
Любой гестационный возраст Число CD4 <200/мкл	Зидовудин 300 мг ^а + ламивудин 150 мг + невирапин 200 мг ^б 2 раза в сутки, внутрь <i>Примечания:</i> Начать прием невирапина с 200 мг 1 раз в сутки, через 2 недели перейти на 200 мг 2 раза в сутки. Измерять активность печеночных ферментов до начала лечения, через 2 и 4 недели после начала лечения и затем один раз в 4 недели.	<i>Мать:</i> Продолжать лечение по той же схеме. <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток ^в . Начать в первые 8 часов после рождения.	Если на 36–38-й неделе ВН <1000 копий/мл, целесообразно ждать самопроизвольных родов. ^г Если на 36–38-й неделе ВН >1000 копий/мл, провести на 38-й неделе ПКС. Если нет возможности определить ВН и соблюдение режима ВААРТ <95%, провести ПКС на 38-й неделе. Если нет возможности определить ВН, а соблюдение режима ВААРТ >95%, ждать самопроизвольных родов.
Любой гестационный возраст Число CD4 200–350/мкл	Зидовудин 300 мг ^а + ламивудин 150 мг + саквинавир/ритонавир 800/100 мг ^а 2 раза в сутки внутрь	<i>Мать:</i> Решение о продолжении АРТ после родов должно быть основано на клинических и иммунологических показателях, т.к. из-за физиологических изменений во время беременности (увеличение объема циркулирующей плазмы - гемодилюция) уровень лимфоцитов CD4 может временно снижаться, восстанавливаясь после родов. <i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток ^в . Начать в первые 8 часов после рождения.	Если нет возможности определить ВН, а соблюдение режима ВААРТ >95%, ждать самопроизвольных родов.

^а Необходимо тщательно следить за уровнем гемоглобина. При анемии или непереносимости зидовудина последний может заменить на тенофовир или абакавир.

^б При числе CD4 >250/мкл существенно возрастает риск гепатотоксичности невирапина (36).

⁸ Если мать во время беременности получала АРВ-профилактику менее 4 недель, ребенок должен получать зидовудин 4 недели. Недоношенным новорожденным зидовудин назначают в дозе 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.

[†] Окончательное решение о способе родоразрешения женщина должна принимать после консультирования о риске и преимуществах естественных родов и КС. При естественных родах необходимо избегать инвазивных акушерских вмешательств, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии. Эпизиотомию следует выполнять только по строгим акушерским показаниям (33).

[‡] Вместо саквинавира/ритонавира можно назначить лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) или нелфинавир (1250 мг 2 раза в сутки внутрь). Если ИП недоступны, можно назначить эфавиренз, но не раньше второго триместра беременности, так как в первом триместре эфавиренз может вызывать пороки развития у плода.

1.3. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые начали АРТ до беременности

Таблица 3. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые начали АРТ до беременности			
Гестационный возраст	АРВ-профилактика во время беременности и родов	АРВ-профилактика после родов	Способ родоразрешения
Любой	<p>Продолжать текущую схему АРТ, если она не содержит эфавиренза.</p> <p>Если схема содержит эфавиренз^а, а женщина на первом триместре беременности, можно заменить эфавиренз на саквинавир/ритонавир 800/100 мг^б или на абакавир; при CD4 <250/мкл, можно назначить невирапин.^в</p> <p>Преимущества схем второго ряда перевешивают связанный с ними риск. Продолжать лечение по этой схеме во время беременности, родов и в дальнейшем.</p>	<p><i>Мать:</i> Продолжать лечение по той же схеме после родов.</p> <p><i>Ребенок:</i> Зидовудин (сироп) 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток. Начать в первые 8 часов после рождения.</p> <p>Для недоношенных доза зидовудина составляет 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.</p>	<p>Если на 36–38-й неделе ВН <1000 копий/мл, целесообразно ждать спонтанных родов.^г</p> <p>Если на 36–38-й неделе ВН >1000 копий/мл, провести на 38-й неделе ПКС.</p> <p>Если ВН определить невозможно, а соблюдение режима ВААРТ <95%, провести ПКС на 38-й неделе.</p> <p>Если ВН определить невозможно, а соблюдение режима ВААРТ >95%, ждать самопроизвольных родов.^г</p>

^а Описаны единичные случаи дефектов нервной трубки у плода при приеме эфавиренза в первом триместре беременности. Хотя важно прекратить прием эфавиренза до момента зачатия, решение о его замене другим АРВ-препаратом необходимо тщательно обдумать. Формирование нервной трубки у плода заканчивается к шестой неделе гестации, а замена препарата может привести к повышению ВН. Во многих клиниках Западной Европы специалисты по ВИЧ-инфекции продолжают лечение по схемам с эфавирензом, если женщина первый раз обратилась в службу дородовой помощи на восьмой неделе беременности или позже. Если принимается решение отменить эфавиренз, не прерывайте лечение по схеме, содержащей эфавиренз, не заменив его на другой АРВ-препарат, для того чтобы предупредить риск развития устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ).

^б Вместо саквинавира/ритонавира можно назначить лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг) или нелфинавир (1250 мг) внутрь 2 раза в сутки.

^в При CD4 >250/мкл существенно повышается риск гепатотоксичности невирапина (36); дозы см. в табл. 2 выше.

^г Окончательное решение о способе родоразрешения женщина должна принимать после консультирования о риске и преимуществах естественных родов и КС. При естественных родах пути следует избегать инвазивных процедур, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии. Эпизиотомия должна выполняться только по строгим акушерским показаниям (33).

1.4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, которые впервые обращаются за помощью к моменту родов

Роженицы, не получавшие дородовой помощи, нередко принадлежат к уязвимым группам населения, таким как ПИН или работники коммерческого секса. В связи с высоким риском ВИЧ-инфекции у таких рожениц очень важно оценить их ВИЧ-статус. В этих случаях женщинам предлагают пройти экспресс-тестирование, и при положительном результате, подтвержденном иммуноблоттингом, назначают АРВ-препараты для ППМР.

Таблица 4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины, впервые обратившиеся к моменту родов (не получали АРТ во время беременности)			
Время поступления в клинику	АРВ-профилактика во время родов	АРВ-профилактика после родов	Способ родоразрешения
В процессе родов	Зидовудин 300 мг каждые 3 ч до рождения ребенка + ламивудин 150 мг в начале родов и затем каждые 12 ч до рождения ребенка + невирапин 200 мг однократно в начале родов	<i>Мать:</i> зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток после родов. <i>Ребенок:</i> ^б зидовудин (сироп) ^в 4 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель + ламивудин 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4 недель + невирапин 2 мг/кг однократно; начать в течение 48–72 ч после рождения ^г	Естественные роды ^а . Избегать инвазивных акушерских процедур, в частности мониторинга с наложением электродов на кожу головки и эпизиотомии.

^а Дальнейшая тактика АРТ и ведение женщин, у которых ВИЧ-инфекция выявлена во время родов, будет зависеть от числа CD4, ВН и результатов клинического обследования, которое нужно провести как можно раньше после родов.

^б Если мать получала профилактику зидовудином и ламивудином в родах, ребенку нужно дать зидовудин и ламивудин между 8–12 ч после рождения, а если мать не получала АРВ-профилактику во время родов, то как можно раньше после рождения.

^в Для недоношенных новорожденных доза зидовудина составляет 1,5 мг/кг в/в или 2,0 мг/кг внутрь.

^г Если мать не получала невирапин или от приема невирапина до рождения ребенка прошло менее двух часов, одну дозу невирапина необходимо дать ребенку сразу же после рождения и вторую дозу - в возрасте 72 ч.

^д Если нет активной родовой деятельности и плодные оболочки целы, можно предложить КС.

1.5. ППМР у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с активным туберкулезом

У ВИЧ-инфицированной беременной женщины с активным туберкулезом (ТБ) в первую очередь необходимо лечить ТБ (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).

- Большинство противотуберкулезных препаратов первого ряда безопасны при использовании во время беременности, за исключением стрептомицина, который ототоксичен для плода.
- Если лечение ТБ длительное, а пациентке необходима АРВ-профилактика ППМР, она проводится на фоне лечения ТБ.
- Схемы АРТ, содержащие невирапин или неусиленные ИП, не должны назначаться вместе с рифампицином из-за лекарственных взаимодействий (37–41).
- Если ВИЧ-инфицированная беременная женщина получает рифампицин, то для ППМР рекомендуется использовать схему зидовудин + ламивудин + саквинавир/ритонавир (дозы см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»). Необходимо внимательно следить за активностью печеночных ферментов. В отсут-

ствии саквинавира/ритонавира можно назначить абакавир. Однако использование абакавира у беременных требует дальнейших исследований.

- Зидовудин/ламивудин/абакавир выпускаются в виде комбинации с фиксированной дозировкой (три препарата в одной таблетке). Схемы из трех нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) менее эффективны, чем схемы с ННИОТ и усиленными ИП (42).
- Если вместо рифампицина используется рифабутин, схемы АРТ для ППМР остаются такими же, как описаны выше. Уровни рифабутина могут повышаться на фоне лопинавира/ритонавира, поэтому иногда требуется снижать дозу рифабутина (37).

2. Ведение ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики

У беременных, потребляющих наркотики, повышен риск осложнений. При ведении таких женщин необходимо учитывать возможные неблагоприятные последствия наркотической зависимости для беременности, плода и их собственного здоровья (см. табл. 6 ниже) (43). Следовательно, основная задача – стабилизировать потребление нелегальных наркотиков или сократить их потребление до минимально возможного уровня.

2.1. Организация помощи

Для эффективного ведения ВИЧ-инфицированных беременных ПИН важно привлечь их в службы медицинской помощи на самых ранних сроках беременности и обеспечить доступ к необходимым им службам на протяжении всей беременности. Основой стратегии является комплексный подход, главную роль в котором играют службы дородовой помощи, родовспоможения и послеродовой помощи. С этими службами должны сотрудничать:

- службы снижения вреда от наркотиков, которые направляют беременных ПИН в службы дородовой помощи;
- специалисты по лечению наркозависимости (на протяжении всей беременности);
- службы по лечению ВИЧ/СПИДа;
- службы психологической и социальной поддержки.

2.2. Оценка наркотической зависимости и симптомов абстиненции у беременных женщин

Нередко пациентки скрывают, что они употребляют нелегальные наркотики. У женщин, признающих факт употребления наркотиков, и у женщин, которые отрицают это, но имеют следы от инъекций или подозрительные симптомы, необходимо провести дополнительное обследование.

Женщины, употребляющие наркотики, нередко страдают зависимостью сразу от нескольких психоактивных веществ (никотина, алкоголя, марихуаны, опиатов, кокаина, «экстази», других амфетаминов, бензодиазепинов) (44). Иногда признаки/симптомы употребления психоактивных веществ и абстинентного синдрома выявить трудно. Важно также дифференцировать клинические признаки беременности и симптомы осложнений беременности от симптомов употребления наркотиков и абстинентного синдрома.

Таблица 5. Признаки/симптомы абстинентного синдрома у беременных женщин в зависимости от конкретного психоактивного вещества	
Вещество	Признаки/симптомы
Алкоголь	Возбуждение, тремор, нарушения сна, тахикардия, повышение артериального давления, тошнота, мидриаз, судорожные припадки
Дельта-9-тетрагидроканнабинол (конопля: марихуана, гашиш)	Беспокойство, раздражительность, умеренное возбуждение, бессонница, тошнота, спазмы
Табак (напр., в сигаретах)	Раздражительность, беспокойство, нарушение концентрации внимания, трудности при выполнении заданий, тревога, чувство голода, прибавка в весе, нарушения сна, тяга к курению, сонливость
Транквилизаторы и снотворные: алпразолам, барбитураты, хлордиазепоксид, диазепам, флуразепам, глутетимид, мепробамат, метаквалон и др.	Тремор, бессонница, учащенное моргание, возбуждение, интоксикационный психоз, судорожные припадки, тревога, беспокойство, мышечные спазмы, нарушения сна, повышение артериального давления, лихорадка, потеря аппетита
Психостимуляторы: метамфетамины, кокаин, метилфенидат, фенметразин, диметилтриптамин, фенциклидин	Боль в мышцах, боль в животе, чувство голода, длительный сон, суицидальные мысли, брадикардия, тяга к препарату, депрессия
Опиаты: кодеин/оксикодон, героин, гидроморфон, трипеленамин	Гриппоподобный синдром, возбуждение, мидриаз, спазмы в животе, бессонница, тревога, тяга к препарату, тахикардия, повышение артериального давления

Источник: адаптировано из Rayburn & Bogenschutz, 2004 (45).

Не все женщины, употребляющие наркотики, страдают наркотической зависимостью. Поскольку наркозависимость влияет на стратегию ведения пациентки, очень важно выявить и оценить ее. Персонал службы дородовой помощи может легко и быстро провести предварительную оценку зависимости с помощью опросника, составленного по списку симптомов психических расстройств из МКБ-10 (см. Приложение 3 к Протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»). Существуют и другие проверенные стандартизованные методы выявления и оценки наркозависимости, в том числе Индекс тяжести зависимости (ASI) [Европейская версия 6 (EuroASI6) представлена в Приложении 1 Протокола 5] (44). Однако дальнейшая оценка тяжести наркозависимости и составление плана лечения должна проводиться наркологом или в тесном сотрудничестве с ним.

2.3. Воздействие психоактивных веществ и абстинентный синдром во время беременности

Симптомы абстиненции перечислены в табл. 5, а влияние психоактивных веществ на течение беременности, плод и новорожденного описано в табл. 6.

Таблица 6. Влияние психоактивных веществ на плод, новорожденного и исход беременности	
Вещество	Влияние
Алкоголь	Самопроизвольный аборт, микроцефалия, задержка роста, нарушения со стороны ЦНС, включая задержку психического развития и поведенческие нарушения, черепно-лицевые аномалии (срастание век в углах глаз, гипоплазия верхней губы, гипоплазия верхней челюсти).
Табак (напр., в сигаретах)	Не вызывает пороков развития, внутриутробная задержка роста (дефицит массы тела при рождении меньше 200 г), преждевременные роды, предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты.
Дельта-9-тетрагидроканнабинол (конопля: марихуана, гашиш)	Не вызывает пороков развития, роды за 0,8 недель до срока, соответственно меньшая масса тела при рождении, небольшие поведенческие нарушения.
Психостимуляторы: препараты для лечения ожирения, метамфетамин, кокаин, метилфенидат, фенметразин	Самопроизвольный аборт, гиперактивность плода, пороки развития (пороки сердца, атрезия желчных путей), поведенческие нарушения, аномалии мочевых путей, асимметричная форма задержки развития, преждевременная отслойка плаценты, инфаркт и другие поражения головного мозга, внутриутробная гибель плода, некротический энтероколит у новорожденного.
Наркотики: кодеин, героин, гидроморфон, меперидин, морфин, опиум, пентазоцин, трипеленамин	Внутриутробная задержка развития без пороков развития, абстинентный синдром у плода с повышением его активности, угнетение дыхания, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, примесь мекония в околоплодных водах, перинатальная смерть.

Источник: адаптировано из Rayburn & Bogenschutz, 2004 (45).

2.4. Консультирование и лечение при наркотической зависимости

Консультирование – обязательная часть медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным, страдающим наркотической зависимостью. Оно должно включать обсуждение всех вопросов, упомянутых в разделе IV.1. Особенно необходимо подчеркнуть следующее:

- вред наркотиков для плода и новорожденного;
- польза заместительной терапии опиоидами (ЗТО) для здоровья матери и плода;
- риск стресса у плода в случае неконтролируемых попыток воздержания от наркотиков без медицинской и психологической поддержки;⁴
- влияние беременности на поддерживающую дозу опиоидов при заместительной терапии и вероятная необходимость в ее повышении;⁵
- взаимодействия между заместителями опиоидов и АРВ-препаратами для ППМР;
- соблюдение режима ЗТО и АРТ.

⁴ Важно объяснить женщине, что плод также будет страдать от абстиненции.

⁵ Чтобы пациентка не возражала против повышения дозы, нужно объяснить ей, что у ребенка это не вызовет зависимости.

2.5. Заместительная терапия опиоидами во время беременности

Если беременная женщина употребляет опиоиды и у нее определяются критерии зависимости (см. Приложение 4 к протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»), необходимо провести консультирование по вопросам риска и пользы ЗТО, а также получить согласие на лечение и соблюдение назначений (44, 46, 47). Препараты для лечения наркозависимости от психоактивных веществ у беременных женщин перечислены в Приложении 1 данного протокола.

2.5.1. Заместительная терапия метадон

В настоящее время метадон рекомендуется в качестве основного препарата для ЗТО у беременных с опиоидной зависимостью. ЗТО предупреждает рецидивы использования нелегальных наркотиков, предотвращает симптомы абстиненции и уменьшает риск осложнений беременности (44, 46). Она должна сочетаться с дородовой помощью и психосоциальным консультированием (группы поддержки, социальная поддержка, управление неожиданными ситуациями, обучение поведенческим навыкам, мотивационная и семейная поведенческая психотерапия).

Факты показывают, что воздержание от наркотиков у беременных с опиоидной зависимостью (включая тех, кто получает метадон) повышает риск внутриутробной гибели плода даже при самых благоприятных в остальных условиях (46). Доказано, что заместительная терапия метадон в сочетании с дородовой помощью улучшает развитие плода, в то время как продолжение употребления героина во время беременности может привести к гибели ребенка (46).

Таблица 7. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАДОНОМ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	
Преимущества	Недостатки
<p>Позволяет избежать вредного воздействия на плод примесей, содержащихся в наркотиках. По имеющимся данным, чистый героин и метадон не вызывают пороков развития плода.</p> <p>Прием известной дозы на регулярной основе.</p> <p>Позволяет избежать периодов воздержания от наркотиков, которые на ранних сроках беременности могут привести к выкидышу, а на поздних – к внутриутробной задержке развития плода и мертворождению.</p> <p>Снижение риска преждевременных родов.</p> <p>Снижение риска внутриутробной задержки развития.</p> <p>Повышение регулярности дородового наблюдения</p>	<p>Абстинентный синдром у новорожденного протекает тяжелее и дольше, чем у детей, матери которых не получали лечения опиоидной зависимости.</p> <p>Удлинение периода госпитализации и лечения новорожденного.</p> <p>Увеличение потери веса у новорожденного.</p> <p>Снижение потребности ребенка в еде.</p>

Источник: Brown et al., 1998 (46).

Метадон – препарат длительного действия, который при назначении в адекватных дозах обеспечивает относительно благоприятные условия для развития плода. У беременных лечение метадон необходимо начинать как можно раньше. Начало лечения в первом триместре беременности оптимально как для матери, так и для ребенка, и ассоциируется с более высокой массой тела новорожденного.

Дозы

Дозу метадона всегда необходимо подбирать индивидуально; она должна быть достаточной для устранения субъективных и объективных симптомов абстиненции и уменьшения тяги к наркотику. Следует использовать минимальную эффективную дозу. Дозы менее 60 мг/сут неэффективны; назначение низких доз у беременных пациенток часто приводит к повышению

потребления незаконных наркотиков, а также к отказу от заместительной терапии (46). У небольшого числа пациенток, получающих метадон, из-за особенностей обмена веществ или приема некоторых препаратов метаболизм метадона в печени ускоряется. Это может потребовать назначения доз, превышающих 120 мг/сут.

Снижение дозы (детоксикация)

Как только состояние пациентки, получающей метадон, стабилизируется, необходимо обсудить с ней, готова ли она к постепенному снижению дозы и прекращению заместительной терапии перед родами, или же поддерживающую терапию следует продолжать. Снижать дозу можно только в том случае, если беременность протекает без осложнений и достигла второго триместра. Снижение дозы на 2,5–5 мг в неделю считается безопасным (46). Необходимо сделать все возможное, чтобы не допустить симптомов абстиненции, так как они вызывают выраженный дистресс у плода.

Повышение дозы

На поздних сроках беременности может потребоваться повышение дозы метадона или деление дозы пополам (приемом утром и вечером), чтобы не допустить низких концентраций метадона в крови вследствие увеличения объема циркулирующей плазмы, повышения связывания метадона белками плазмы и усиления почечного кровотока. Иногда дозу метадона приходится повышать на 5–10 мг, для того чтобы избежать абстиненции и рецидивов потребления наркотиков. Необходимо отметить, что назначение схемы для ППМР, содержащей невирапин или эфавиренз, требует повышения дозы метадона.

Взаимодействия между метадоном и АРВ-препаратами

У беременных женщин взаимодействия между метадоном и АРВ-препаратами такие же, как у других пациентов (см. раздел о лекарственных взаимодействиях в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»). Если в составе схемы для ППМР беременная получает ННИОТ (невирапин или эфавиренз), дозу метадона необходимо повысить, так как ННИОТ существенно снижают концентрацию метадона, что может вызывать симптомы абстиненции.

При исследовании серии случаев показано, что у пациенток, длительно получавших метадон, с началом приема невирапина для устранения абстиненции ежедневную дозу метадона приходилось повышать на 50–100%. Абстинентный синдром обычно развивался на 4–8-е сутки после начала приема невирапина (46).

Метадон существенно повышает концентрацию зидовудина (до 43%), что увеличивает риск побочных эффектов. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентками.

Саквинавир/ритонавир немного снижает уровень метадона; изменение дозы не требуется, однако за пациенткой необходимо наблюдать.

2.5.2. Заместительная терапия бупренорфином

Поскольку бупренорфин относится к категории С в классификации безопасности лекарственных препаратов, применять его у беременных нужно с осторожностью (49–51).⁶ Хотя в исследованиях не обнаружено вредного воздействия бупренорфина на плод, рекомендовать этот препарат беременным и кормящим женщинам не следует. Назначение бупренорфина

⁶ Согласно классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), принадлежность препарата к классу С означает, что в исследованиях на животных обнаружено вредное влияние препарата на плод (тератогенное, эмбриотоксическое или другое), а контролируемых исследований у женщин и у животных не проводилось (48).

можно рассматривать в случаях, когда преимущества от его использования превышают риск для плода (52); например, если метадон недоступен, или пациентка его не переносит. Пациентку следует предупредить о риске, связанном с использованием бупренорфина. Этот препарат необходимо назначать на индивидуальной основе и соблюдая осторожность, как беременным женщинам, так и женщинам, которые могут забеременеть. Отдельные сообщения из Европы и Австралии свидетельствуют о том, что при приеме бупренорфина в дозах от 0,4 до 24 мг/сут беременность обычно протекает нормально (50).

2.6. Ведение ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью, поступивших в момент родов и не получавших дородовой помощи

Большинство беременных, употребляющих наркотики, не обращаются за дородовой помощью и поступают в роддом непосредственно перед родами или в родах. В этих случаях необходимо, чтобы персонал роддомов был готов предпринять следующие действия:

- оценить наркотическую зависимость (см. Приложение 1 к Протоколу 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь») и сообщить результаты оценки неонатологу;
- провести экспресс-тест на ВИЧ, если ВИЧ-статус роженицы неизвестен или во время беременности был отрицательным;
- назначить лечение абстинентного синдрома;
- начать ЗТО, если это необходимо;
- провести консультирование о влиянии наркотиков на исход беременности и на новорожденного, а также на выбор лечения.

ППМР у ВИЧ-инфицированных женщин с наркотической зависимостью должна проводиться по тем же правилам, что и у остальных женщин (схемы для ВИЧ-инфицированных женщин, не получавших АРВ-профилактики во время беременности, представлены в табл. 4 выше). Женщины, страдающие зависимостью от опиоидов, которым назначают АРВ-препараты в начале родов или при поступлении в роддом, необходимы достаточные дозы метадона для предупреждения абстиненции.

2.6.1. Обезболивание⁷

Обезболивание требует особого внимания во время родов и в послеродовом периоде, особенно после КС. У женщин с зависимостью от опиоидов его проводят так же, как у остальных беременных и рожениц. Для устранения боли могут потребоваться более высокие дозы анальгетиков (53).

Если возможно, эпидуральную анестезию необходимо провести на самом раннем этапе родов; ее можно повторить в раннем послеродовом периоде, особенно после КС.

3. Ведение женщин в послеродовом периоде

Схемы медикаментозной ППМР для послеродового периода представлены в табл. 1–4 выше. До выписки из роддома необходимо провести консультирование по методам вскармливания ребенка и контрацепции у всех ВИЧ-инфицированных женщин.

3.1. Консультирование по вскармливанию

Даже если проводится перинатальная АРВ-профилактика, у ребенка сохраняется значительный риск заражения ВИЧ-инфекцией при грудном вскармливании. Согласно исследованиям, передача ВИЧ при грудном вскармливании составляет у детей из группы риска 14% (54–56).

⁷ Подробнее об обезболивании у ПИН см. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь», раздел «Тактика при острой и хронической боли».

ВОЗ рекомендует ВИЧ-инфицированным женщинам полностью отказаться от кормления грудью, если искусственное вскармливание удовлетворяет следующим условиям: приемлемость, осуществимость, финансовая доступность, стабильность и безопасность (определения см. в Приложении 2). В остальных случаях рекомендуется в течение первых месяцев жизни кормить ребенка исключительно грудью, а затем, как только появится возможность соблюдения вышеперечисленных условий, перейти на искусственное вскармливание. Имеются данные о том, что при исключительно грудном вскармливании в первые три месяца после рождения риск передачи ВИЧ меньше, чем при смешанном вскармливании, поэтому использовать последнее не рекомендуется (57, 58).

При консультировании по вскармливанию необходимо особое внимание уделить риску передачи ВИЧ при кормлении грудью и рекомендациям по переходу на искусственное вскармливание. Также необходимо подчеркнуть, что при искусственном вскармливании ребенка не следует прикладывать груди, и объяснить, как правильно готовить и давать ребенку молочную смесь. В течение двух недель после родов женщина должна прийти на прием в детскую поликлинику для того, чтобы можно было проверить, правильно ли она кормит ребенка, и помочь устранить возможные проблемы.

3.2. Консультирование по послеродовой контрацепции

Использование презервативов остается предпочтительным методом предупреждения нежелательной беременности и профилактики передачи ВИЧ. Нельзя рекомендовать метод лактационной аменореи в качестве метода контрацепции, поскольку не рекомендуется грудное вскармливание. (Подробнее см. Протокол 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ», раздел «Метод лактационной аменореи»).

4. Ведение новорожденных в роддоме

4.1. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных

Первый раз полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на ДНК ВИЧ или ПЦР на РНК ВИЧ необходимо провести в течение 48 ч после рождения. Пуповинная кровь для исследования непригодна из-за возможного содержания в ней материнской крови. Положительный результат означает, что, скорее всего, ребенок инфицирован ВИЧ. Второе исследование на ДНК ВИЧ или на РНК ВИЧ проводят на 6–8-й неделе жизни ребенка независимо от результата первого исследования. Если ПЦР недоступна, рекомендуется провести исследование на антитела к ВИЧ в возрасте 15–18 месяцев с последующим подтверждением результата в иммуноблоттинге.

Параллельно с обследованием ребенка на ВИЧ-инфекцию необходимо провести консультирование с теми, кто ухаживает за ним, объяснить результаты тестирования и необходимость дополнительного исследования для окончательного уточнения ВИЧ-статуса ребенка.

Алгоритм 1 для диагностики ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста приведен в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», раздел «Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции».

4.2. Ведение новорожденных с наркотической зависимостью и абстинентным синдромом

4.2.1. Клиническое обследование

Абстинентный синдром наблюдается у 50–80% новорожденных, которые подвергались воздействию опиоидов внутриутробно (обычно в первые 24–72 часа жизни). Однако тяжелые симптомы, требующие медикаментозного лечения, наблюдаются только у 5–20% этих детей (59). Абстинентный синдром у новорожденных, матери которых получали бупренорфин,

особенно выражен на 3–4-е сутки и продолжается 5–7 суток. Метадоновый абстинентный синдром обычно длится не более 4 суток (60).

Симптомы абстинентного синдрома у новорожденных различаются по тяжести и продолжительности и включают:

- тремор, мышечный гипертонус, беспокойство, нарушения сна, продолжительный плач, гиперрефлексию;
- частые срыгивания, рвоту, диарею;
- тахипноэ;
- малые симптомы: лихорадка, чихание, потливость, заложенность носа, зевание.

У новорожденного с симптомами абстиненции, мать которого употребляла наркотики или подозревается в их употреблении, тяжесть абстинентного синдрома необходимо оценивать каждые 4 часа. Оценку тяжести нужно проводить по одной и той же системе (см. Приложение 3 по оценке тяжести признаков и симптомов абстинентного синдрома у новорожденных в баллах). На основании этой оценки подбирают дозы препаратов для лечения абстинентного синдрома (см. табл. 8 ниже).

4.2.2. Лечение абстинентного синдрома у новорожденных

Основная цель лечения абстинентного синдрома у новорожденного (51) – обеспечить ему покой, полноценный сон и питание; лечение не приводит к устранению всех симптомов. Лечение проводится поэтапно.

- Первый этап – поддерживающая терапия: спокойная обстановка (тихое помещение, неяркое освещение, тугое пеленание, укачивание на руках или в кроватке, соска-пустышка), частое кормление малыми порциями (по требованию), отсутствие резких перемен в окружающей обстановке. Если симптомы усиливаются, переходят ко второму этапу.
- Второй этап – медикаментозное лечение. Препарат выбора – раствор фенobarбитала. Если этот препарат не дает эффекта или развиваются судороги, вместо него назначают раствор морфина. Лечебные дозы препаратов варьируют в зависимости от балльной оценки абстинентного синдрома (см. табл. 8 ниже и Приложение 3). Иногда может наблюдаться очень сильная рвота; в этом случае необходимо временно заменить назначенный препарат хлорпромазином (2–3 мг/кг/сут 3–4 раза в/м).

Таблица 8. Терапевтические дозы препаратов для лечения абстинентного синдрома у новорожденных		
Тяжесть абстинентного синдрома (баллы)	Доза	
	Фенobarбитал	Морфин
8–10	6 мг/кг/сут в 3 приема	0,32 мг/кг/сут в 4 приема
11–13	8 мг/кг/сут в 3 приема	0,48 мг/кг/сут в 4 приема
14–16	10 мг/кг/сут в 3 приема	0,64 мг/кг/сут в 4 приема
17+	12 мг/кг/сут в 3 приема	0,80 мг/кг/сут в 4 приема

Источник: Finnegan et al., 1975 (51)

Взаимодействия между АРВ-препаратами, которые назначают новорожденным как часть ППМР, и препаратами для лечения абстинентного синдрома новорожденных пока не изучены.

4.3. Иммунизация

В странах, где заболеваемость ТБ превышает 20 случаев на 100 000 населения (61), всех детей, подвергавшихся воздействию ВИЧ внутриутробно и не имеющих симптомов ВИЧ-инфекции, необходимо вакцинировать против ТБ (вакцина БЦЖ) в роддоме по тому же графику, как и других новорожденных.

В странах с низкой распространенностью ТБ у ВИЧ-инфицированных детей вакцинация против ТБ не проводится, независимо от клинической стадии инфекции и выраженности иммунодефицита. Другие прививки проводят в соответствии с национальной программой иммунизации. Рекомендации по вакцинации см. в Протоколе 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».

5. Направление для получения дальнейшей помощи

ВИЧ-инфицированные женщины, новорожденные и их семьи должны получать постоянную многопрофильную помощь, включая:

- педиатрическую помощь новорожденному, в том числе ВААРТ для профилактики оппортунистических инфекций на первом году жизни (по показаниям);
- послеродовую контрацепцию для матери;
- лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе;
- лечение наркотической зависимости и помощь в рамках программ по снижению вреда от наркотиков.

Для обеспечения соответствующего наблюдения и предоставления дальнейшей помощи в роддоме должна быть составлена подробная выписка с данными, касающимися АРТ у матери и ребенка. Эту выписку следует передать лечащему врачу пациентки и новорожденного (подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» и в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»).

V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Данные, которые должны быть собраны в соответствии с предлагаемым минимальным перечнем, имеют большое значение для разработки основных индикаторов доступности и эффективности услуг по ППМР. Такие индикаторы помогут организаторам здравоохранения в принятии решений, касающихся мер, необходимых для укрепления и расширения соответствующих служб для того, чтобы сделать их доступными всем женщинам, которые в них нуждаются.

Следующие данные должны собираться в каждом медицинском учреждении на регулярной основе (напр., раз в месяц, квартал или полугодие).

В службах дородовой помощи:

- число беременных;
- число беременных, прошедших тестирование на ВИЧ;
- число беременных с положительным результатом тестирования на ВИЧ;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, которым был произведен медицинский аборт;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших АРВ-профилактику во время беременности;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики и страдающих опиоидной зависимостью;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получающих ЗТО;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получающих ЗТО и АРВ-профилактику.

В роддоме:

- число поступивших ВИЧ-инфицированных беременных;
- число поступивших беременных, не прошедших тестирования на ВИЧ во время беременности;
 - у скольких из них проведено экспресс-тестирование на ВИЧ;
 - у скольких из них получен положительный результат;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, не получавших во время беременности АРВ-профилактику;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, получавших АРВ-профилактику во время родов;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, потребляющих инъекционные наркотики и имеющих опиоидную зависимость;
 - сколько из них получали ЗТО во время родов;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, родивших естественным путем;
- число ВИЧ-инфицированных беременных, у которых выполнено кесарево сечение;
- число новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей;
 - сколько из них получали АРВ-профилактику;
 - сколько из них получали искусственное вскармливание;
 - сколько из них получали исключительно грудное вскармливание;
- число ВИЧ-инфицированных новорожденных, которые родились от ВИЧ-инфицированных матерей и которым диагноз был поставлен методом ПЦР;
- число новорожденных, рожденных матерями с опиоидной зависимостью;
- число новорожденных, получавших лечение абстинентного синдрома.

Приложение 1. Препараты, которые применяются для лечения зависимости от психоактивных веществ у беременных

Таблица 9. ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ У БЕРЕМЕННЫХ			
Препарат	Дозы	Побочные эффекты	Примечания
Опиоидная зависимость			
Клонидин	0,1–0,2 мг каждые 4–6 часов, наблюдать на предмет абстинентного синдрома	Артериальная гипотония, сонливость	Более эффективен при соматических, чем при психических симптомах; требуются дополнительные препараты
Налтрексон	50 мг/сут, либо по 100 мг в понедельник и среду и 150 мг в пятницу	Боль в животе, повышение активности печеночных ферментов у пациентов старше 40 лет	Лечение абстинентного синдрома и поддерживающая терапия; назначать не раньше, чем через неделю после последнего употребления опиоидов
Бупренорфин	Начинать с 2–4 мг, в первые сутки дозу можно повысить до 8 мг; во вторые сутки в зависимости от симптомов дозу можно повысить до 16 мг/сут; затем дозу можно повышать на 8 мг через день; обычно более эффективна доза >60 мг/сут	Легкий абстинентный синдром, запор, сонливость	Лечение абстинентного синдрома и поддерживающая терапия; применяется только в условиях клиники; назначать не раньше, чем через 24 часа после последнего употребления опиоидов
Метадон	Дозы >60 мг обычно более эффективны	Сонливость, запор, снижение полового влечения, отек лодыжек	Заместительная терапия опиоидной зависимости; применяется только в рамках лицензированных программ наркологического лечения
Никотиновая зависимость			
Пластыри с никотином	4 недели по 21 мг/сут, затем 2 недели по 14 мг/сут, затем 2 недели по 7 мг/сут (Никодерм CQ); или 15 мг/16 ч (Никотрол) в течение 8 недель	Ограниченное раздражение кожи, бессонница	У выкуривающих <10 сигарет в сутки дозу снижают; место для наклеивания пластыря меняют ежедневно
Жевательная резинка с никотином	Для выкуривающих <25 сигарет в день – 2 мг, для выкуривающих ≥25 сигарет в день – 4 мг	Боль во рту, боль при жевании, икота, диспепсия	Жевать резинку по часам (каждые 1–2 ч), а не по необходимости; не есть и не пить за 15 минут до и во время жевания резинки

Препарат	Дозы	Побочные эффекты	Примечания
Бупропион (амфебутамон) с замедленным высвобождением	Начинать со 150 мг утром в течение 3 суток за 1 неделю до отказа от курения; затем принимать по 150 мг 2 раза в сутки в течение 7–12 недель; лечение можно продолжать до 6 месяцев	Бессонница и сухость во рту; противопоказан при судорожных припадках, расстройствах пищевого поведения или черепно-мозговой травме в анамнезе; препарат нельзя назначать больным, принимавшим в последние 15 дней ингибиторы моноаминоксидазы; по классификации безопасности препаратов для беременных препарат относится к классу В ^a	По рецепту; вариант для тех пациенток, которые отказываются от заместительной терапии никотином
Алкогольный абстинентный синдром			
Хлордиазепоксид	Разовая доза 25–100 мг	Сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания	Большой период полувыведения; можно дать ударную дозу для уменьшения симптомов, а затем препарат отменить
Диазепам	Разовая доза 15–60 мг	Такие же как у хлордиазепоксида	Короткий период полувыведения, нет активных метаболитов и зависимости от функции печени; обычно требуется прием каждые 4–6 часов
Карбамазепин	Ударная доза 400 мг, затем по 200 мг 3 раза в сутки, отменять постепенно в течение 5 суток	Сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания, тошнота и рвота, угнетение кроветворения	Эффективен при абстинентном синдроме умеренной тяжести; эффективность при тяжелом абстинентном синдроме изучена недостаточно
Алкогольная зависимость			
Дисульфирам	250–500 мг ежедневно или через день	Гепатит, неврит, периферическая нейропатия, дисульфирамовая реакция при употреблении алкоголя	Эффективность повышается при контроле за соблюдением назначений; может быть также эффективен при кокаиновой зависимости
Налтрексон	Те же, как при опиоидной зависимости	Те же, как при опиоидной зависимости	Исключить скрываемую опиоидную зависимость, чтобы избежать усиления абстинентного синдрома; противопоказан пациентам, у которых планируется операция, и пациентам, которые нуждаются в обезболивании наркотическими анальгетиками

^a Согласно классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) (48), принадлежность препарата к классу В означает, что либо в исследованиях на животных вредное влияние препарата на плод не обнаружено, но адекватных и контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, либо у животных обнаружено вредное влияние на плод, однако адекватные и контролируемые исследования у беременных женщин не выявили риска для плода ни в одном триместре беременности.

Источник: адаптировано из Rayburn & Bogenschutz, 2004 (45).

Приложение 2. Определение приемлемости, осуществимости, финансовой доступности, стабильности и безопасности искусственного вскармливания

Эти термины следует использовать в качестве основы. Они нуждаются в адаптации в зависимости от местных условий и проводимых исследований.

Приемлемость. У матери нет никаких препятствий к искусственному вскармливанию, связанных с культурными традициями или социальными условиями, или вызванных страхом стигматизации или дискриминации. Приемлемость означает, что либо женщина не испытывает социального или культурного давления, направленного против использования искусственного вскармливания, и ее решение об искусственном вскармливании поддерживается семьей и окружающими, либо она сможет противостоять давлению семьи и друзей, настаивающих на кормлении грудью, и справиться со стигмой в связи с искусственным вскармливанием.

Осуществимость. У матери (и ее семьи) достаточно времени, знаний, навыков и других условий для приготовления молочной смеси и кормления ребенка до 12 раз в сутки. Мать способна понять инструкции по приготовлению смеси и выполнять их; у нее есть поддержка со стороны близких, что позволит ей правильно готовить смесь и кормить ребенка днем и ночью с учетом того, что ей придется отвлекаться от приготовления еды для семьи и другой работы по дому.

Финансовая доступность. Мать (и ее семья) при поддержке общественных организаций или системы здравоохранения (если необходимо) способны оплачивать расходы, связанные с покупкой, приготовлением и использованием заменителей грудного молока, а также все другие расходы, связанные с искусственным вскармливанием (топливо, чистая вода, мыло, другие принадлежности), не нанося ущерба здоровью и питанию семьи. Понятие финансовой доступности также распространяется на доступность (в случае необходимости) медицинской помощи при диарее у ребенка и затраты на такое лечение.

Стабильность. Постоянное и непрерывное снабжение и надежная система распределения всех ингредиентов и продуктов, необходимых для искусственного вскармливания; они должны быть доступны на протяжении всего времени, пока ребенок в них нуждается, – до годовалого возраста и старше. Это означает низкую вероятность того, что смесь нельзя будет найти или она окажется не по средствам. Кроме того, непрерывность означает, что другое лицо всегда сможет приготовить смесь и накормить ребенка в отсутствие матери.

Безопасность. Смесь для искусственного питания готовится правильно с соблюдением гигиенических норм и правильно хранится; ребенок получает ее в достаточных количествах с соблюдением гигиенических требований (мытьё рук и чистая бутылочка, или, что лучше, чашка). Безопасность означает, что мать или другой человек, ухаживающий за ребенком:

- имеет доступ к надежному источнику безопасной воды (из водопровода или другого надежного источника);
- готовит смесь, полноценную по составу и не содержащую возбудителей инфекций;
- имеет возможность тщательно мыть руки и посуду с мылом и регулярно кипятить принадлежности, используемые для кормления ребенка, для обеспечения их стерильности;
- имеет возможность кипятить воду для приготовления смеси при каждом кормлении ребенка;
- имеет возможность хранить сухую смесь в чистом, закрытом контейнере, защищенном от насекомых, грызунов и других животных.

Источник: адаптировано из WHO, 2003 (57).

Если эти условия не соблюдаются, в первые месяцы жизни ребенка рекомендуется кормить только грудным молоком и при первой возможности перейти на искусственное вскармливание. ВИЧ-инфицированной матери необходимо помочь сделать правильный выбор, наилучшим образом соответствующий условиям ее жизни, и затем осуществить принятое решение. Следует проконсультировать женщину о риске и преимуществах каждого из методов вскармливания с учетом местных условий. Какой бы метод вскармливания ни выбрала женщина, необходимо помогать ей кормить ребенка правильно и безопасно. Хотя в Европейском регионе ВОЗ использование готовых молочных смесей для многих ВИЧ-инфицированных женщин соответствует принципам приемлемости, осуществимости, финансовой доступности, стабильности и безопасности, некоторые женщины в зависимости от личных обстоятельств могут выбрать другие методы.

Приложение 3. Оценка тяжести абстинентного синдрома у новорожденных в баллах

Таблица 10. Оценка тяжести абстинентного синдрома у новорожденных в баллах	
Признак или симптом	Баллы
Нарушения со стороны ЦНС	
Пронзительный плач	2
Продолжительный пронзительный плач	3
Сон <1 часа после кормления	3
Сон <2 часов после кормления	2
Сон <3 часов после кормления	1
Повышенный рефлекс Моро	2
Резко повышенный рефлекс Моро	3
Легкий тремор при возбуждении	1
Умеренный и сильный тремор при возбуждении	2
Легкий тремор в состоянии покоя	3
Умеренный и сильный тремор в состоянии покоя	4
Гипертонус мышц	2
Экскориации (специфические области)	1
Миоклонии	3
Генерализованные судороги	5
Метаболические, вазомоторные, дыхательные нарушения	
Потливость	1
Лихорадка 37,2–38,2°C	1
Лихорадка 38,4°C и выше	2
Частое зевание (>3–4 раз)	1
Мраморный рисунок кожи	1
Заложенность носа	1
Чихание >3–4 раз	1
Раздувание крыльев носа	2
Частота дыхания >60 в мин	1
Частота дыхания >60 в мин с втяжением податливых участков грудной клетки	2
Желудочно-кишечные нарушения	
Чрезмерно жадное сосание	1
Вялое сосание при кормлении, быстрое насыщение	2
Частое срыгивание	2
Рвота фонтаном	3
Жидкий стул	2
Водянистый стул	3

Источник: Finnegan et al., 1975 (51).

Библиография

1. De Cock KM et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*, 2000, 283(9):1175–1182.
2. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). *HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm, accessed 24 July 2006).
3. *2004 report on the global AIDS epidemic*. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2004 (http://www.unaids.org/bangkok2004/GAR2004_html/GAR2004_00_en.htm, accessed 24 July 2006).
4. Dorenbaum A et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288:189–198.
5. Cooper ER et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29:484–494.
6. Thorne C, Newell ML. Are girls more at risk of intrauterine-acquired HIV infection than boys? *AIDS*, 2004, 18(2):344–347.
7. *Strategic approaches to the prevention of HIV infection in infants: report of a WHO meeting, Morges, Switzerland, 20–22 March 2002*. Geneva, WHO, 2003 (www.who.int/hiv/pub/mtct/en/StrategicApproachesE.pdf, accessed 7 June 2004).
8. *Strategic framework for the prevention of HIV infection in infants in Europe*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004 (www.euro.who.int/childhealtdev/manuals/manualstop, accessed 06 October 2006).
9. *Declaration of Commitment on HIV/AIDS*. New York, United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) on HIV/AIDS, 25–27 June 2001 (http://data.unaids.org/publications/irc-pub03/aids-declaration_en.pdf, accessed 24 July 2006).
10. Jackson JB et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomized trial. *The Lancet*, 2003, 362(9387):859–868.
11. Guay LA et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *The Lancet*, 1999, 354(9181):795–802.
12. The Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2002, 359(9313):1178–1186.
13. Shaffer N et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial: Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *The Lancet*, 1999, 353(9155):773–780.
14. Dabis F et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo controlled multicentre trial. *The Lancet*, 1999, 353(9155):786–792.
15. Leroy V et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS*, 2002, 16(4):631–641.
16. Wiktor SZ et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. *The Lancet*, 1999, 353(9155):781–785.
17. Moodley D et al. A multicentre randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(5):725–735.

18. Lallemand M et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343(14):982–991.
19. Mandelbrot L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285(16):2083–2093.
20. Chaisilwattana P et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clinical and Infectious Diseases*, 2002, 35(11):1405–1413.
21. Dabis F et al. A short course of zidovudine + peripartum nevirapine is highly efficacious in preventing mother-to-child transmission of HIV-1: the ARNS 1201DITRAME Plus study. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10–14 February 2003* (Abstract 854).
22. Dabis F et al. Effectiveness of a short course of zidovudine + lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS DITRAME Plus trial, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antiviral Therapy*, 2003, 8 (Suppl. 1):S236–S237.
23. Taha TE et al. Short post-exposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomized clinical trial. *The Lancet*, 2003, 362(9391):1171–1177.
24. Vyankandondera J et al. Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA). *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 13–16 July 2003* (Abstract LB7).
25. Therapeutic and other interventions to reduce the risk of mother-to-child transmission of HIV-1 in Europe: the European Collaborative Study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 105:704–709.
26. Cooper ER et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *Journal of Infectious Diseases* 1996, 174:1207–1211.
27. Mayaux MJ et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus type -1 transmission in France. *The Journal of Pediatrics*, 1997, 131:857–862.
28. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 – a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 340:977–987.
29. The European Mode of Delivery Collaboration. Pre labour caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *The Lancet*, 1999, 353:1035–1039.
30. Browne R et al. Outcomes of planned vaginal delivery of HIV-positive women managed in a multi-disciplinary setting. British HIV Association/British Association for Sexual Health and HIV, Dublin, 20–23 April 2005.
31. Scheduled Caesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2001, 73(3):279–281.
32. Read P et al. Does zidovudine monotherapy in pregnancy predispose to the emergence of resistance? *HIV Medicine*, 2006, 7(Suppl. 1).
33. *Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice*. Geneva, World Health Organization, 2003.
34. Giuliano M et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS*, 2003, 17(10):1570–1572.
35. Eshleman et al. Characterization of nevirapine resistance mutations in women with subtype A vs. D HIV-1 6–8 weeks after single-dose nevirapine (HIVNET 012). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 2004, 35(2):126–130.
36. Stern JO et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 34:S21–S33.
37. United States Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49(9):185–189.

38. Patel A et al. To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral naive tuberculosis coinfecting HIV-1 patients in India. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10–14 February 2003* (Abstract 138).
39. Pedral-Samapio D et al. Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10–14 February 2003* (Abstract 784).
40. Ribera A, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampicin-containing anti-tuberculosis treatment. *XIV International AIDS Conference, Barcelona, 7–12 July 2002* (Abstract ThPeB 7280).
41. La Porte C et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampicin in healthy volunteers. *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 27–30 September 2002* (Abstract A-1823).
42. Bartlett JA et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 22–25 February 2005* (www.thebody.com/conf/retro2005/pdfs/croi_586.pdf, accessed 19 June 2006).
43. *Medication-assisted treatment for opioid addiction in opioid treatment programs*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 2005 (Treatment Improvement Protocol Series, No. 43; www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.82676, accessed 1 June 2006).
44. Chasnoff IJ et al. Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 184(4):752–758.
45. Rayburn WF, Bogenschutz MP. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 191(6):1885–1897.
46. Brown HL et al. Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 179(2):459–463.
47. Department of Health Scottish Office, Department of Health Welsh Office, Department of Health and Social Services of Northern Ireland. *Drug misuse and dependence – guidelines on clinical management*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1999 (http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/UK%20Methadone%20Guidelines.pdf, accessed 19 June 2006).
48. Pregnancy categories (*web page*). U.S. Food and Drug Administration, *FDA Consumer magazine*, Rockville, MD, United States, May–June 2001 (www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html, 06 October 2006).
49. Kandall SR. *Improving treatment for drug-exposed infants*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 1993 (Treatment Improvement Protocol Series, No. 5; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.24127>, accessed 1 June 2006).
50. Fisher G et al. Treatment of opioid dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction*, 2000, 95(2):239–244.
51. Finnegan et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addictive Diseases International Journal*, 1975, 2(1):141–158.
52. *Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 2004.
53. Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group). *Pregnancy and drug misuse update 2000: proceedings: seminar organized by the Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group), Strasbourg, France, 29–30 May 2000*. Strasbourg, Council of Europe, 2000.
54. Dunn DT et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *The Lancet*, 1992, 340:585–588.
55. Leroy V et al. International multicentre polled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *The Lancet*, 1998, 352:597–600.
56. Miotti PG et al. HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA*, 1999, 282(8):744–749.
57. Coutoudis A et al. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *The Lancet*, 1999, 354(9177):471–476.
58. *HIV and infant feeding: a guide for health-care managers and supervisors*. Geneva, WHO, 2003.

59. Nair P. Pharmacological management of neonatal opioid abstinence syndrome. *CNS Drugs*, 1997, 8(6):448–456.
60. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(2 Suppl.):S87–S101.
61. Broekmans JF et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. *The European Respiratory Journal*, 2002, 19(4):765–775.



ЕВРОПА

11 Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Введение.....	441
II. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции.....	442
1. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей моложе 18 месяцев.....	442
1.1. Диагностика у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании.....	442
1.2. Диагностика у младенцев, находящихся на грудном вскармливании.....	444
1.3. Диагностика у младенцев, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов в процессе ППМР.....	444
1.4. Диагностика у младенцев, рожденных женщинами, получающими АРТ.....	444
2. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей в возрасте ≥ 18 месяцев.....	444
III. Ведение ВИЧ-инфицированных детей.....	445
1. Клинические и лабораторные исследования у ВИЧ-инфицированных детей.....	445
2. Поддержка питания.....	445
3. Консультирование лиц, ухаживающих за ребенком.....	446
3.1. Внимание к потребностям подростков.....	447
4. АРТ у детей.....	447
4.1. Иммунологические критерии для начала АРТ в зависимости от возраста.....	448
4.2. Схемы ВААРТ первого ряда.....	449
4.3. Схемы ВААРТ при особых обстоятельствах.....	450
4.4. АРТ у младенцев, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов.....	450
4.4.1. Воздействие АРВ-препаратов, использовавшихся для ППМР.....	450
4.4.2. Продолжающееся воздействие АРВ-препаратов, содержащихся в грудном молоке матери, получающей АТР.....	450
4.5. Дозы АРВ-препаратов в зависимости от возраста.....	451
4.6. Соблюдение режима лечения.....	451
4.7. Неэффективность АРТ.....	451
4.7.1. Иммунологические критерии неэффективности АРТ.....	451
4.7.2. Вирусологические критерии неэффективности АРТ.....	451
4.7.3. Клинические критерии неэффективности АРТ.....	452
4.8. Схемы АРТ второго ряда.....	452
4.9. Тактика при неэффективности схемы второго ряда.....	453
5. Наблюдение за детьми с ВИЧ/СПИДом.....	453
5.1. Наблюдение за детьми до начала АРТ.....	453
5.2. Наблюдение за детьми, получающими ВААРТ.....	453
5.2.1. Клинический мониторинг.....	453
5.2.2. Лабораторный мониторинг.....	454
5.3. Воспалительный синдром восстановления иммунитета.....	454
5.4. Мониторинг токсичности АРВ-препаратов.....	454
5.4.1. Тактика ведения пациентов при клинических проявлениях побочных эффектов АРВ-препаратов.....	455
5.4.2. Замена АРВ-препаратов, входящих в схемы первого ряда, из-за их токсичности.....	457
5.5. Мониторинг соблюдения режима лечения.....	458
5.6. Мониторинг и поддержка питания.....	459
5.7. Оценка развития.....	459
IV. Профилактика и лечение основных оппортунистических инфекций.....	460
1. Туберкулез.....	460
2. Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями.....	460
3. Пневмоцистная пневмония (ПЦП).....	461
4. Бактериальные инфекции (кроме микобактериальных).....	463

5. Токсоплазмоз	463
6. Грибковые инфекции	465
6.1. Кандидоз.....	465
6.1.1. Кандидоз рта и глотки	465
6.1.2. Кандидозный эзофагит	466
6.1.3. Кандидемия	467
7. Вирусные инфекции.....	467
7.1. Цитомегаловирусная инфекция	467
7.2. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы/опоясывающего лишая (вирус варицелла-зостер).....	468
7.3. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ)	470
V. Лечение боли у детей	472
1. Общие сведения	472
2. Методы лечения боли	472
VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	473
Приложение 1. Пересмотренная клиническая классификация ВОЗ ВИЧ-инфекции у детей	474
Приложение 2. Классификация ВОЗ ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей	476
Приложение 3. Контрольная таблица оценки развития ребенка.....	477
Приложение 4. Дозы АРВ-препаратов	478
Библиография.....	480

I. Введение

Регистрируемый в европейских странах рост числа синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) у детей (1) требует неотложных действий, направленных на улучшение выживаемости и качества жизни детей, страдающих этим заболеванием.

Ключевой компонент лечения и помощи при ВИЧ-инфекции у детей — предоставление антиретровирусной терапии (АРТ). Правильно подобранные антиретровирусные препараты (АРВ-препараты) для АРТ повышают продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных детей.

У детей АРТ преследует те же цели, что и у взрослых и подростков: продление жизни и улучшение ее качества (см. Протокол 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*»).

Основные принципы АРТ у детей с ВИЧ/СПИДом:

- АРТ должна быть частью комплексной помощи ВИЧ-инфицированным детям.
- АРТ должна быть последовательно связана с мероприятиями, описанными в Протоколе 10 «*Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку*».
- Текущую медицинскую помощь должны оказывать педиатры; для наблюдения за течением ВИЧ-инфекции и оценки показаний к АРТ они должны тесно сотрудничать со специалистами по ВИЧ-инфекции у детей.
- Необходимо обеспечить континуум помощи в детском и подростковом возрасте, а также преемственность лечения и помощи в дальнейшем (см. Протокол 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*»).

II. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

1. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей моложе 18 месяцев

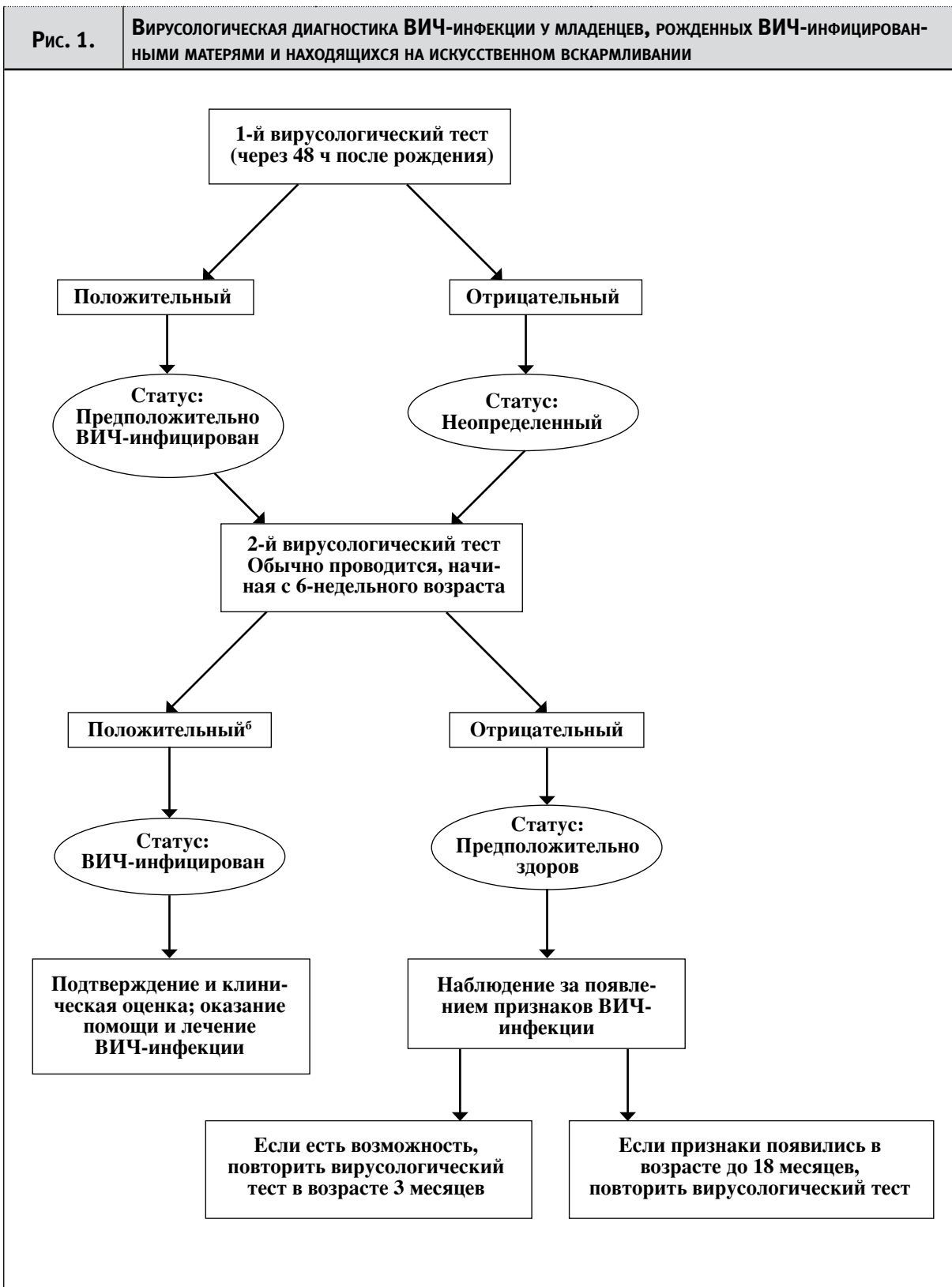
У детей моложе 18 месяцев рекомендуется проводить вирусологические исследования, для выявления в плазме дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВИЧ (2), рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ (3–7) и, выделенного путем диссоциации из иммунных комплексов, антигена p24 (8–10). В последнее время вирусологические исследования стали проще в техническом отношении, а также дешевле и надежнее.

1.1. Диагностика у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании

(См. алгоритм на рис. 1 ниже.)

- Вероятность выявления вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК ВИЧ повышается с возрастом; через 48 ч после рождения она составляет 38%. На 28-е сутки жизни чувствительность ПЦР на ДНК ВИЧ составляет 98% (11), а специфичность — 99% (12).
- Положительный результат вирусологического исследования в первые 48 часов жизни позволяет предположить внутриутробное заражение ребенка.
- Если на первой неделе жизни вирусологическое исследование дает отрицательный результат, а впоследствии положительный, считается, что заражение ребенка произошло во время родов (13).
- К возрасту 1 месяца путем определения ДНК или РНК ВИЧ можно подтвердить ВИЧ-инфекцию у большинства инфицированных детей, не получающих грудного вскармливания, а к возрасту 6 месяцев — практически у всех инфицированных детей.
- Пуповинную кровь для исследования не используют, так как она может содержать материнскую кровь.
- Первый вирусологический тест нужно провести у ребенка в роддоме,¹ примерно через 48 ч после рождения. Положительный вирусологический тест (обычно тест на ДНК ВИЧ) означает, что ребенок «предположительно ВИЧ-инфицирован»; отрицательный результат в этом возрасте означает неопределенный ВИЧ-статус.
- Второй вирусологический тест нужно провести в возрасте примерно 6 недель. Это ключевое исследование у детей, у которых первый вирусологический тест был отрицательным. Если второй тест оказался положительным, обычно требуется подтверждение результата путем повторного тестирования отдельно взятого образца.
- Второй положительный вирусологический тест свидетельствует о том, что ребенок ВИЧ-инфицирован и должен пройти клиническое обследование для выбора тактики лечения (см. раздел III ниже).
- Если второй тест отрицательный, ребенок считается не инфицированным, однако его ежемесячно осматривают на предмет симптомов ВИЧ-инфекции и, если есть возможность, проводят третье вирусологическое исследование в возрасте 3 месяцев.

¹ В условиях ограниченных ресурсов или отсутствия вирусологических тестов, целесообразнее и экономически эффективнее может быть проведение вирусологического теста в возрасте 6 недель, так как в этом возрасте ВИЧ-статус можно достоверно определить почти у всех детей (см. алгоритм на рис. 1, начиная со второго теста).



^а Если нет возможности провести тестирование через 48 часов после рождения, алгоритм может начинаться с этого этапа.

^б Подтверждающий тест проводят с новым образцом.

1.2. Диагностика у младенцев, находящихся на грудном вскармливании

- В соответствии с рекомендациями Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), младенцы, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями не должны получать грудное вскармливание.
- Если возможностей для искусственного вскармливания нет, и ребенок получает грудное вскармливание, вирусологическое исследование можно провести в любое время. Если результат отрицательный, повторное тестирование, подтверждающее, что ребенок не инфицирован ВИЧ, нужно провести не ранее чем через 6 недель после полного прекращения кормления грудью.

1.3. Диагностика у младенцев, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов в процессе ППМР

- Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) с помощью АРВ-препаратов не влияет на результаты исследования на ДНК ВИЧ, так как вирусная ДНК продолжает выявляться в мононуклеарах периферической крови инфицированного ребенка.
- ППМР с помощью АРВ-препаратов может снижать чувствительность исследования на РНК ВИЧ. Поэтому, если РНК ВИЧ у ребенка, получающего профилактическое лечение, не обнаружена, исследование повторяют не раньше чем через 2 недели после его окончания.

1.4. Диагностика у младенцев, рожденных женщинами, получающими АРТ

- Если женщина получает АРТ, к моменту родов вирусная нагрузка (ВН) у нее была низкая или неопределимая и она не кормит ребенка грудью, риск заражения ребенка низким (*14*).
- Если мать получает АРТ и кормит ребенка грудью, у ребенка в крови обнаруживаются достаточно высокие концентрации АРВ-препаратов. Влияет ли это на выявление вирусной РНК у ребенка, неизвестно.
- АРТ у матери на выявление у ребенка вирусной ДНК не влияет.

2. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей в возрасте ≥ 18 месяцев

- К возрасту 12 месяцев большинство детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, но не заразившихся, утрачивают материнские антитела к ВИЧ. Если в этом возрасте у ребенка обнаруживаются антитела к ВИЧ, обычно это говорит о том, что ребенок ВИЧ-инфицирован (специфичность 96%) (*15*).
- У детей ≥ 18 месяцев (с установленным и не установленным риском заражения ВИЧ) окончательный диагноз можно поставить с помощью исследования на антитела [иммуноферментный анализ (ИФА) или экспресс-тест]; раньше для подтверждения диагноза использовали иммуноблоттинг, однако сегодня для более надежного результата используют вирусологическое исследование.
- Некоторые заболевания крайне редко встречаются у не инфицированных ВИЧ (пневмоцистная пневмония, кандидозный эзофагит, лимфоидная интерстициальная пневмония, саркома Капоши, криптококковый менингит). Эти и другие заболевания, (клинические стадии ВИЧ-инфекции 3 и 4) (см. Приложение 1) могут указывать на ВИЧ-инфекцию и требуют исследования на антитела к ВИЧ.

III. Ведение ВИЧ-инфицированных детей

1. Клинические и лабораторные исследования у ВИЧ-инфицированных детей

Каждый ребенок с диагностированной ВИЧ-инфекцией должен пройти клиническое и лабораторное обследование для определения клинической стадии инфекции, степени иммунодефицита и показаний к АРТ, а также выявления сопутствующих заболеваний или состояний, требующих внимания. Кроме того, при первичном обследовании решают вопрос о профилактическом назначении котримоксазола (ТМП/СМК); этот момент также удобен для начала консультирования и поддержки ребенка, родителей и других ухаживающих за ребенком лиц.

При клиническом и лабораторном обследовании ребенка с ВИЧ -инфекцией необходимо:

- оценить текущие симптомы, чтобы определить клиническую стадию ВИЧ-инфекции (см. Приложение 1);
- выявить контакты и оценить риск коинфекции (туберкулез, гепатиты В и С);
- выявить сопутствующие заболевания и выяснить, какие препараты используются для их лечения;
- собрать анамнез, касающийся приема АРВ-препаратов, включая АРВ-препараты для профилактики ПМР;
- провести лабораторные исследования:
 - общий анализ крови;
 - число лимфоцитов CD4 (абсолютное, а у детей <6 лет еще и долю от общего числа лимфоцитов);
 - активность печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ);
 - дополнительные исследования: уровни билирубина, креатинина и глюкозы, анализ мочи;
 - исследования на туберкулез, гепатиты В и С (при наличии факторов риска);
 - тест на беременность у девочек-подростков.

Другие данные, которые нужно собрать во время визита:

- антропометрические данные: вес, рост, окружность головы;
- питательный статус, включая:
 - вид и количество пищи, получаемой ребенком;
 - аппетит, длительность кормлений;
 - проблемы при кормлении;
 - кто из ухаживающих за ребенком лиц кормит ребенка.
- социальные условия:
 - общие санитарные условия, наличие безопасной воды и надежного холодильника для хранения лекарств;
 - кто из членов семьи и ухаживающих за ребенком лиц может следить за соблюдением назначений;
- психологическое состояние ребенка и ухаживающих за ним лиц; оценка умственного развития ребенка.

2. Поддержка питания

Уже на ранних стадиях заболевания необходима поддержка питания, цель которой — обеспечить достаточное потребление питательных веществ с использованием доступных продуктов и добавлением необходимых микроэлементов в соответствии с нормой суточной потребности (16, 17).

- У детей с бессимптомным течением инфекции рекомендуется повысить калорийность рациона на 10% от нормы для данного возраста и пола.
- У детей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, а также у детей, выздоравливающих после острых инфекций, калорийность рациона нужно увеличить на 20—30% от нормы (18).
- Эти требования минимальны; некоторым детям требуется дополнительная поддержка питания (19).
- Содержание белка не обязательно повышать более нормы в сбалансированном рационе (12—15% калорийности рациона) (18).
- Согласно рекомендациям ВОЗ, детям с высоким риском дефицита витамина А² показаны препараты этого витамина (20–22).
- Клинические наблюдения показывают, что у младенцев с клиническим диагнозом СПИДа нередко имеется обратимая непереносимость лактозы и белков коровьего молока (БКМ). Обычно специалисты рекомендуют у детей с тяжелой диареей по возможности использовать специальные молочные смеси и молоко, не содержащее лактозы и БКМ, так как это может помочь уменьшить диарею.

3. Консультирование лиц, ухаживающих за ребенком

Родителей ребенка и других ухаживающих за ним лиц перед началом АРТ нужно проконсультировать по ряду вопросов. Соблюдение режима АРТ — залог успешного лечения. От этого зависят вирусологические и клинические результаты лечения (23). Цели консультирования следующие:

- завоевать доверие ухаживающего за ребенком лица и поставить взаимоприемлемые цели по предоставлению помощи и уходу;
- убедить в необходимости лечения и соблюдения режима лечения;
- выявить психологические проблемы у ухаживающего за ребенком лица, которые могут ухудшить приверженность лечению, и помочь их преодолеть;
- выяснить, кто еще сможет ухаживать за ребенком и помогать соблюдать режим лечения;
- разъяснить пациенту и ухаживающим лицам, что необходимо принимать не менее 95% доз, что пропуск доз может привести к лекарственной устойчивости, и что даже временное нарушение режима лечения может привести к необратимым последствиям;
- рассказать о возможных побочных эффектах АРВ-препаратов и тактике в случае их появления;
- подчеркнуть важность регулярного наблюдения и своевременной явки в назначенные сроки;
- обсудить с ухаживающим лицом психологические и социальные проблемы и дать соответствующие направления, в том числе:
 - в службы социальной и правовой помощи,
 - в группы взаимной поддержки для родителей, других ухаживающих лиц и детей.

Еще одна важная тема консультирования — правильное питание, включая оптимальное использование доступных продуктов питания, необходимые пищевые добавки, а также питание при обусловленных ВИЧ-инфекцией состояниях, влияющих на аппетит и способность принимать пищу (см. раздел III.2 выше).

Родители должны знать об основных этапах физического и психического развития детей, следить за тем, соответствует ли развитие ребенка его возрасту и обсуждать это с врачом (см. разделы 5.6 и 5.7).

² Дети с тяжелыми инфекциями или выраженной белково-энергетической недостаточностью.

Необходимо обсудить профилактику оппортунистических инфекций, в том числе медикаментозную профилактику пневмоцистной пневмонии (см. раздел V.1 ниже) и важность плановой иммунизации (см. Протокол 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»).

3.1. Внимание к потребностям подростков

Когда ребенок достигает подросткового возраста, при консультировании нужно учитывать дополнительные моменты, чтобы обеспечить преемственность лечения и помощи. В этом возрасте происходит физическое, психологическое и половое созревание, что может сказываться на непрерывности предоставления лечения и помощи. Необходимо обсудить с подростком следующие вопросы и удостовериться в том, что он понимает их суть:

- рассказать подростку о его ВИЧ-положительном статусе (если это не было сделано ранее); также нужно познакомить его с основными сведениями о ВИЧ-инфекции;
- рассказать о профилактике, связанной с половой жизнью и фертильностью, включая информацию о сексуальном и репродуктивном здоровье и ППМР (см. Протокол 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ» и Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»);
- обсудить профилактику оппортунистических инфекций и необходимость их правильного лечения;
- обсудить переход от педиатрической схемы лечения к взрослой и объяснить, что могут смениться медицинские работники и схема АРТ;
- объяснить важность дальнейшего соблюдения режима лечения и последствий его нарушения;
- рассказать о возможности побочных эффектов и их проявлениях;
- помочь преодолеть стигматизацию и дискриминацию.

4. АРТ у детей

Важнейший вопрос — когда начинать АРТ. У детей эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) по снижению числа осложнений и смертности сравнима с эффективностью у взрослых (24). Однако проблемы, связанные с лечением ВИЧ-инфекции у детей, имеют свои особенности, а именно:

- возможность развития лекарственной устойчивости, обусловленной профилактическим применением зидовудина и невирапина (25—27), а также других АРВ-препаратов во время беременности;
- возрастные различия иммунологических маркеров (у детей важно не абсолютное число, а процентное содержание лимфоцитов CD4);
- возрастные особенности фармакокинетики;
- трудность длительного сохранения приверженности комбинированной терапии;
- трудности приема препарата во время, в которое ребенок спит или находится в школе;
- нежелание детей и подростков принимать лекарства.

У детей АРТ нужно начинать либо при появлении симптомов заболевания, указывающего на СПИД, либо при развитии тяжелого иммунодефицита. Решение о начале АРТ принимают исходя из доли лимфоцитов CD4 и возраста. Сегодня можно точно предсказать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или смерти в течение года по доле лимфоцитов CD4 и возрасту (можно использовать калькулятор риска из Объединенного исследования прогностических маркеров ВИЧ-инфекции у детей) (28). У младенцев с высоким риском клинического прогрессирования болезни, особенно ВИЧ-энцефалопатии, АРТ начинают при более высокой доле лимфоцитов CD4, чем у детей старшего возраста. У детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции АРТ начинают, руководствуясь клинической стадией инфекции по педиатрической классификации ВОЗ (см. Приложение 1), иммунологическими критериями и рекомендациями Педиатрической европейской сети по лечению СПИДа (PENTA)³ (29).

Таблица 1. КРИТЕРИИ для начала АРТ у детей		
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ)	Рекомендации по лечению в зависимости от возраста	
	<12 месяцев ^a	≥12 месяцев
1	Лечить всех	В зависимости от содержания лимфоцитов CD4 ^b
2	Лечить всех	В зависимости от содержания лимфоцитов CD4 ^b
3	Лечить всех	В зависимости от содержания лимфоцитов CD4 ^b
4 ^b	Лечить всех	

Источник: адаптировано из Всемирных рекомендаций ВОЗ, 2006 (30).

^a Рекомендация «лечить всех» в отношении детей <12 месяцев отличается от Всемирных рекомендаций ВОЗ. Европейские специалисты по ВИЧ-инфекции считают, что лечение показано всем ВИЧ-инфицированным детям первого года жизни. Однако для подтверждения правильности этой рекомендации нужны дополнительные исследования.

^b Содержание лимфоцитов CD4, при котором показана АРТ, см. в табл. 2.

^c До начала АРТ нужно провести лечение оппортунистических инфекций.

4.1. Иммунологические критерии для начала АРТ в зависимости от возраста

- Иммунологические маркеры играют вспомогательную роль и должны использоваться в сочетании с клиническими показаниями.
- Пороговые уровни лимфоцитов CD4, указывающие на тяжелый иммунодефицит, приведены в табл. 2. Эти данные получены в продольных исследованиях у ВИЧ-инфицированных детей и указывают на уровни, при которых показана АРТ. В целом, у детей до 5 лет более точным маркером служит доля лимфоцитов CD4, а у детей старше 5 лет — число лимфоцитов CD4.
- Если долю лимфоцитов CD4 определить нельзя, можно исходить из абсолютного числа лимфоцитов CD4.
- У детей 5 лет и старше пороговым можно считать такой же уровень, как у взрослых — 200—350/мкл. При падении числа лимфоцитов ниже 200/мкл существенно повышается риск СПИДа, поэтому лучше этого не допускать.
- Нельзя допускать снижения числа лимфоцитов CD4 ниже порогового уровня, так как при этом значительно повышается риск прогрессирования болезни и смертность. При пороговых уровнях лимфоцитов CD4 АРТ нужно начинать независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции.
- Если у ребенка туберкулез легких, то по уровню лимфоцитов CD4 и клиническому статусу нужно решить, следует ли АРТ начинать немедленно или ее можно отложить (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»). Классификация ВОЗ иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией у детей, приводится в Приложении 2.

³ В Европе (там, где возможно) лечение ВИЧ-инфекции у детей следует проводить при сотрудничестве с членом сети PENTA. Контактную информацию можно найти на сайте <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta>.

Таблица 2. КРИТЕРИИ для начала АРТ, основанные на показателях CD4				
Иммунологический маркер	Пороговые значения CD4, при которых рекомендуется начинать АРТ			
	≤11 месяцев	12— 35 месяцев	36— 59 месяцев	≥5 лет ^а
Доля лимфоцитов CD4 и/или число лимфоцитов CD4	≤ 25% (≤1500/мкл)	≤20% (≤750/мкл)	≤15% (≤350/мкл)	≤200/мкл (≤15%)

^а С пятилетнего возраста более точным показанием для начала АРТ служит число лимфоцитов CD4.

Источник: адаптировано из рекомендаций ВОЗ, 2006 (30).

У детей ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у взрослых. Прогнозировать течение болезни по уровню вирусной РНК трудно, особенно у младенцев, поэтому определять вирусную нагрузку (ВН) перед началом лечения не обязательно. С другой стороны, ВН — это показатель ответа на лечение, поэтому по возможности ее следует измерить до лечения и через 1 и 3 месяца терапии. Цель лечения — снизить ВН до неопределяемого уровня (сегодня пороговым уровнем обычно считается <50 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы), при котором репликация вируса прекращается и снижается вероятность развития устойчивости к применяемой схеме АРТ.

Наряду с клиническими и лабораторными маркерами принять решение о начале АРТ может помочь оценка риска прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа и смерти в течение года, основанная на возрасте, доле или числе лимфоцитов CD4 и ВН. Этот риск можно подсчитать с помощью специального калькулятора на сайте <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hrrmcs> (31).

4.2. Схемы ВААРТ первого ряда

Выбор схемы АРТ первого ряда у детей строится по тем же принципам, что и у взрослых, но дополнительно необходимо учитывать:

- возраст ребенка;
- пригодность лекарственных форм для детей;
- побочные эффекты;
- возможности выбора препаратов в будущем;
- ожидаемую приверженность лечению;
- сопутствующие заболевания и состояния (инфекции, нарушения питания, метаболические нарушения);
- возможность наступления беременности у девочек-подростков;
- возможные лекарственные взаимодействия.

Если невозможно провести исследование лекарственной устойчивости у детей, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов в процессе ППМР, используют стандартные схемы АРТ первого ряда (см. табл. 3).

Таблица 3. Схемы ВААРТ первого ряда для детей		
Возраст	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
<3 лет (или масса тела <10 кг)	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Абакавир (или зидовудин) + ламивудин ^а + невирапин ^б
≥3 лет	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Абакавир (или зидовудин) + ламивудин ^а + эфавиренз ^{б, в}

^а У детей, не подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов, комбинация абакавир + ламивудин очень эффективна. Исследование PENTA 5 четко подтвердило преимущества этой схемы (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm>) (32, 33). В настоящее время ставудин не рекомендуется из-за повышенного риска развития липодистрофии (34, 35).

^б Эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет или с массой тела <10 кг; он также противопоказан девочкам постпубертатного возраста, ведущим половую жизнь без надежной контрацепции, или находящимся в первом триместре беременности. У детей старше 3 лет эфавиренз предпочтительнее невирапина.

^в Невирапин не рекомендуется девочкам постпубертатного возраста (у них лечение проводят по схемам для взрослых), у которых исходное число лимфоцитов CD4 >250/мкл.

4.3. Схемы ВААРТ при особых обстоятельствах

При некоторых обстоятельствах для упрощения начального режима АРТ можно применять схему из трех нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Как показали исследования у взрослых (36–38), при высокой ВН (частое явление у детей, инфицированных внутриутробно) эта схема не всегда эффективна. Поэтому схемы из трех НИОТ в настоящее время рекомендуется использовать только в особых ситуациях. В частности, их можно назначать:

- беременным девочкам-подросткам с числом лимфоцитов CD4 >250/мкл, которым невирапин и эфавиренз противопоказаны;
- подросткам, у которых можно ожидать или подтверждено плохое соблюдение режима лечения (если есть возможность использовать для этой схемы комбинированный препарат с фиксированной дозировкой).

Таблица 4. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ ВААРТ	
Класс АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир

4.4. АРТ у младенцев, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов

У ребенка существует вероятность развития устойчивости к некоторым АРВ-препаратам в период внутриутробного развития, во время родов и после родов (при грудном вскармливании).

Ребенок может быть инфицирован устойчивым штаммом ВИЧ в следующих случаях:

- мать не получала АРВ-препаратов, но инфицирована устойчивым штаммом ВИЧ;
- мать получала АРВ-препараты до беременности;
- мать получала АРВ-препараты во время беременности для ППМР или для лечения своего заболевания.

Частота передачи устойчивых штаммов ВИЧ этими путями в точности не известна, поэтому у детей, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов, используют те же схемы АРТ, что и у детей, которые такому воздействию не подвергались.

4.4.1. Воздействие АРВ-препаратов, использовавшихся для ППМР

- Если для ППМР использовались невирапин, ламивудин или их комбинация, достаточно одной точечной мутации, чтобы возникла устойчивость к этим препаратам (39, 40). Выводы можно будет сделать после дальнейших исследований.
- Получение ребенком одной дозы невирапина или ламивудина или других АРВ-препаратов для ППМР не должно быть причиной отказа от назначения им необходимой АРТ.
- Имеют ли в такой ситуации преимущества схемы из трех НИОТ — неизвестно.
- В качестве схемы первого ряда рекомендуется стандартная комбинация 2 НИОТ + 1 ННИОТ (30).

4.4.2. Продолжающееся воздействие АРВ-препаратов, содержащихся в грудном молоке матери, получающей АРТ

- Некоторые АРВ-препараты (невирапин, зидовудин, ламивудин) проникают в грудное молоко, однако их концентрация и количество, которое ребенок получает с грудным молоком, не достигают терапевтического уровня (41, 42).
- Если у находящегося на грудном вскармливании ребенка имеются показания к АРТ, ему нужно назначить АРВ-препараты в стандартных детских дозах независимо от того, получает мать АРТ или нет.
- В качестве схемы первого ряда рекомендуется стандартная комбинация 2 НИОТ + 1 ННИОТ.

4.5. Дозы АРВ-препаратов и их коррекция в зависимости от возраста

Раз в три месяца дозы АРВ-препаратов необходимо проверять и пересматривать в соответствии с массой тела ребенка, чтобы обеспечить достаточную концентрацию препаратов в крови и избежать развития лекарственной устойчивости. Дозы подсчитывают в миллиграммах на килограмм массы тела или в миллиграммах на квадратный метр площади поверхности тела. Важное значение имеет стандартизация доз; это позволяет персоналу, не имеющему специальной подготовки, проверить правильность дозы и/или дать ребенку соответствующую дозу препарата. Целесообразна клиническая практика округления доз в большую сторону (при такой тактике родителям легче дать ребенку нужную дозу). Лучше превысить дозу в пределах 10%, поскольку ребенок быстро растет. Дозы препаратов приведены в Приложении 3 (30).

4.6. Соблюдение режима лечения

Соблюдение режима лечения — решающее условие достижения клинической, иммунологической и вирусологической эффективности АРТ. Пациент должен принимать не менее 95% предписанных доз (23, 43, 44). Действия, направленные на улучшение соблюдения режима в начале лечения, описаны в разделе по консультированию лиц, осуществляющих уход за ребенком (см. раздел III.3 выше), а мониторинг соблюдения режима — в разделе IV.3 ниже.

Способы улучшения соблюдения режима лечения, основанные на подборе препаратов, включают:

- выбор самых простых схемы АРТ для сокращения числа таблеток и приемов в течение суток;
- соблюдение осторожности при назначении других препаратов во избежание лекарственных взаимодействий;
- упрощение требований приема препаратов в зависимости от приема пищи;
- информирование пациента и ухаживающих за ним лиц о возможных побочных эффектах; предупреждение развития и лечение побочных эффектов;
- использование по возможности жидких лекарственных форм с приятным вкусом; если такая форма препаратов недоступна использовать таблетки.

4.7. Неэффективность АРТ

Причины неэффективности лечения могут быть разными: плохое соблюдение режима лечения, неадекватные дозировки АРВ-препаратов или их недостаточная активность (23, 43, 45, 46), проблемы, связанные с фармакокинетикой (47). Делать выводы о неэффективности первой схемы терапии можно не раньше чем через 24 недели лечения и при условии соблюдения режима. Клинические критерии неэффективности лечения должны подкрепляться иммунологическими данными (уровень лимфоцитов CD4).

4.7.1. Иммунологические критерии неэффективности АРТ

При иммунологической неэффективности АРТ число лимфоцитов CD4 у ребенка, получающего лечение, остается ниже или на пороговом уровне, который считается показанием к АРТ у детей данного возраста (см. табл. 2 выше). При этом число лимфоцитов CD4 на фоне АРТ сначала повышается, а потом падает до порогового уровня или ниже. Таким образом, чтобы делать вывод относительно иммунологической неэффективности терапии, нужно знать предыдущие показатели уровня лимфоцитов CD4.

4.7.2. Вирусологические критерии неэффективности АРТ

Определить вирусологическую неэффективность лечения сложнее, чем иммунологическую, и общее мнение по этому поводу пока не выработано. Основная цель лечения — снизить ВН до неопределяемого уровня (<50 копий в 1 мл) и поддерживать ее на этом уровне как можно дольше. Однако у многих детей на фоне лечения ВН остается на уровне от 1000 до 50 000 копий в 1 мл, но при этом достигаются отличные клинические результаты и сохраняются высокие показатели доли лимфоцитов CD4. Поскольку пока невозможно определить, при каких

пороговых значениях ВН у детей следует переходить на схемы второго ряда, это решение нужно принимать при наличии клинических и иммунологических критериев неэффективности терапии.

4.7.3. Клинические критерии неэффективности АРТ

На неэффективность лечения указывают:

- появление или рецидив заболеваний, относящихся к критериям клинической стадии ВИЧ-инфекции 3 или 4 (см. Приложение 1), через 24 недели лечения по схеме первого ряда или позднее;
- замедление или остановка физического развития ребенка (в начале АРТ отмечалась положительная динамика), несмотря на достаточное питание и отсутствие других причин;
- нарушение психомоторного развития (два или более из следующих симптомов: нарушение роста головного мозга, нарушение когнитивных функций; клинически выраженные двигательные нарушения) (48);
- появление новых оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований, рецидив упорного кандидозного стоматита либо кандидозного эзофагита.

Клиническое прогрессирование болезни нужно дифференцировать с воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ВСВИ) (см. раздел III.5.3).

4.8. Схемы ВААРТ второго ряда

Полностью менять схему АРТ следует только в случае клинической или иммунологической неэффективности лечения и не ранее чем через 24 недели терапии. Чтобы повысить вероятность успеха и сократить риск перекрестной устойчивости, схема второго ряда должна включать не менее трех новых препаратов, хотя бы один из которых должен принадлежать к новому классу. Основу схемы должны составлять препараты, сохраняющие активность в отношении штамма ВИЧ, которым инфицирован ребенок.

К преимуществам схем на основе ингибиторов протеазы (ИП) относятся доказанная клиническая эффективность и хорошо известные побочные эффекты. Из-за сниженной активности почти всех нуклеозидных препаратов второго ряда рекомендуется использовать ИП, усиленные ритонавиром.

Таблица 5. Схемы АРТ второго ряда для детей			
Неэффективная схема первого ряда	Предпочтительная схема второго ряда		
	НИОТ/ННИОТ	+	Ингибитор протеазы ^a
2 НИОТ ^a + 1 ННИОТ Абакавир + ламивудин + (невирапин или эфавиренз)	Диданозин ^b + зидовудин		
Абакавир + ламивудин	Диданозин ^b + зидовудин		
Три НИОТ Зидовудин + ламивудин + абакавир	Диданозин ^b + эфавиренз ^h или невирапин		

^a Можно продолжить лечение ламивудином в составе схемы второго ряда.

^b Препарат нельзя принимать натощак.

^h Эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет или с массой тела <10 кг и противопоказан сексуально активным девочкам, не пользующимся надежной контрацепцией.

^f Лопинавир/ритонавир выпускается в твердой и жидкой лекарственных формах.

^g Саквинавир/ритонавир не используется у детей с массой тела <25 кг.

^c В отсутствие холодной цепи можно использовать неусиленный нелфинавир (если нет других ИП), который нужно принимать с пищей.

4.9. Тактика при неэффективности схемы второго ряда

В развитых странах врачи все чаще сталкиваются с проблемой множественной лекарственной устойчивости у детей, получавших несколько схем АРТ. Из-за недостатка данных давать какие-либо рекомендации по выбору лечения в таких случаях затруднительно. Выбирая схему, нужно учитывать множество факторов и получить консультацию специалиста по ВИЧ-инфекции; иногда необходимо направить ребенка и того, кто ухаживает за ним, в специализированную клинику.

Возможные действия:

- назначить новые препараты, например энфувиртид (дополнительно или взамен прежних);
- проводить плановое чередование препаратов;
- делать плановые перерывы в лечении;
- продолжать лечение по принятой схеме до тех пор, пока не появятся новые препараты.

5. Наблюдение за детьми с ВИЧ/СПИДом

Детей с ВИЧ/СПИДом необходимо регулярно наблюдать, чтобы вовремя корректировать план лечения. Такое наблюдение должно охватывать как детей, которые получают АРТ, так и детей, у которых нет показаний к ней.

5.1. Наблюдение за детьми до начала АРТ

Основная цель наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми — правильно выбрать время для начала АРТ, подготовить ребенка и родителей к терапии, а также предотвращать, выявлять и лечить осложнения ВИЧ-инфекции.

- Клиническое обследование детей, у которых нет показаний к АРТ, нужно проводить раз в 3–6 месяцев.
- Следует оценивать те же параметры, что и при первичном обследовании. У каждого ребенка нужно отмечать рост и вес на диаграмме физического развития, так как задержка физического развития — один из самых частых симптомов СПИДа у ВИЧ-инфицированных детей.
- По мере развития клинических и иммунологических показаний к АРТ обследование ребенка и измерение уровня лимфоцитов CD4 (см. табл. 2) нужно проводить чаще.
- Оценку и коррекцию питания следует проводить при каждом контакте с ребенком и ухаживающими за ним лицами, желательно каждый месяц.

5.2. Наблюдение за детьми, получающими ВААРТ

Оценка ответа на АРТ должна быть регулярной и включать клинический и лабораторный мониторинг, а также оценку соблюдения режима лечения.

5.2.1. Клинический мониторинг

Клиническое обследование необходимо проводить раз в 3 месяца, уделяя особое внимание основным проявлениям ответа на АРТ, к которым относятся:

- физическое развитие, особенно у детей, у которых была задержка роста;
- психомоторное развитие и неврологические симптомы у детей с энцефалопатией и у детей с задержкой психомоторного развития;
- тип и частота развития оппортунистических инфекций (бактериальные, кандидозный стоматит и т.д.).

5.2.2. Лабораторный мониторинг

- Уровни лимфоцитов CD4 необходимо определять каждые 3 месяца, а при наличии клинических показаний — чаще.
- Проведение лабораторного мониторинга побочных эффектов АРВ-препаратов и сопутствующих заболеваний определяется главным образом имеющимися клиническими проявлениями.

5.3. Воспалительный синдром восстановления иммунитета

ВСВИ развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с очень низким исходным уровнем лимфоцитов CD4, и у детей встречается реже, чем у взрослых (49–54). Симптомы ВСВИ сходны с симптомами оппортунистических инфекций. Обычно они появляются в первые три месяца активной АРТ (55) на фоне быстрого подъема уровня лимфоцитов CD4. В некоторых случаях восстановление иммунитета приводит к появлению атипичных проявлений некоторых оппортунистических инфекций.

5.4. Мониторинг токсичности АРВ-препаратов

Побочные эффекты АРТ иногда трудно отличить от проявлений самой ВИЧ-инфекции. Симптомы, приписываемые побочным эффектам АРТ, могут объясняться сопутствующей инфекцией (например, симптомы гепатита у ребенка могут объясняться вирусным гепатитом) или реакцией на другие лекарственные средства (например, причиной лекарственного гепатита может быть изониазид, который ребенок получает в составе противотуберкулезной терапии, а причиной сыпи — ТМП/СМК, назначенный для профилактики оппортунистических инфекций). Побочные эффекты могут быть острыми (развиваются после приема первых доз препарата), подострыми (появляются в течение первых двух дней терапии) или поздними (развиваются после длительного лечения).⁴

Большинство побочных эффектов у детей встречаются реже, чем у взрослых (например, у детей реже наблюдаются клинически выраженные симптомы гепатотоксичности невирапина). Побочные эффекты бывают разной тяжести — от легких до угрожающих жизни. При появлении побочных эффектов АРВ-препаратов следует:

- Оценить тяжесть побочных эффектов.
- Определить, вызван ли побочный эффект АРВ-препаратами или другими лекарственными средствами.
- Учесть сопутствующие заболевания (например, причиной желтухи могут быть не только АРВ-препараты, но и вирусный гепатит), поскольку не все проблемы, возникающие на фоне АРТ, обусловлены АРВ-препаратами.
- Тактика ведения пациентов зависит от тяжести побочных эффектов.
 - Тяжелые, угрожающие жизни побочные эффекты. Немедленно отменить *все* АРВ-препараты и начать соответствующее лечение. После улучшения состояния АРТ можно возобновить, заменив препарат, вызвавший побочный эффект, на другой. Угрожающие жизни побочные эффекты встречаются очень редко, в основном такая ситуация возникает при фульминантной гиперлактатемии.
 - Тяжелые побочные эффекты. Заменить вызвавший побочный эффект препарат, не прекращая АРТ. Такие побочные эффекты также редки, наиболее распространена ситуация, когда у ребенка развивается липодистрофия или нейропатия при длительном лечении ставудином.
 - Побочные эффекты средней тяжести. Нужно стараться продолжать АРТ, насколько это возможно; если симптоматическое лечение не помогает, можно заменить один из препаратов.
 - Легкие побочные эффекты бывают неприятными, но не требуют замены терапии.

⁴ Краткое описание побочных эффектов различных АРВ-препаратов можно найти на сайте Ассоциации по борьбе с ВИЧ-инфекцией у детей (<http://HYPERLINK> “<http://www.bhiva.org/chiva>” www.bhiva.org/chiva).

- При легких и умеренных побочных эффектах указать на важность точного соблюдения режима лечения, несмотря на проявления токсичности.
- Еще раз обратите внимание, что в тех случаях, когда побочные эффекты угрожают жизни пациента, необходимо отменить *все* АРВ-препараты до тех пор, пока его состояние не стабилизируется.

Ниже перечислены некоторые группы побочных эффектов, часто развивающихся при использовании конкретных АРВ-препаратов или отдельных классов АРВ-препаратов.

- Гематологические нарушения (анемия, нейтропения и, реже, тромбоцитопения), развивающиеся вследствие угнетения кроветворения; чаще всего их причиной бывает зидовудин;
- Нарушение функции митохондрий, в основном при приеме НИОТ, которое проявляется лактацидозом, гепатотоксичностью, панкреатитом и нейропатией;⁵
- Липодистрофия и метаболические нарушения, в основном при лечении ставудином и усиленными ритонавиром ИП, а также некоторыми НИОТ;⁶
- Аллергические реакции, такие как кожная сыпь и реакция гиперчувствительности, чаще всего возникают при приеме нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), а также некоторых НИОТ, в частности абакавира.

5.4.1. Тактика ведения пациентов при клинических проявлениях побочных эффектов АРВ-препаратов

Таблица 6. Тактика ведения пациентов при клинических проявлениях побочных эффектов АРВ-препаратов		
Клинические проявления	Лабораторные изменения	Тактика
<i>Острые тяжелые побочные эффекты</i>		
<i>Острый, клинически выраженный гепатит (ННИОТ — особенно невирапин, реже эфавиренз — НИОТ и ИП)</i>		
Желтуха. Гепатомегалия. Желудочно-кишечные нарушения. Слабость, потеря аппетита. Гиперчувствительность (сыпь, лихорадка, другие общие симптомы) обычно в первые 6—8 недель лечения. Лактацидоз (на фоне НИОТ — см. ниже)	Повышение активности аминотрансфераз. Повышение уровня билирубина.	Отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов. Следить за активностью аминотрансфераз и уровнем билирубина. Если пациент получает невирапин, отменить этот препарат и в дальнейшем <i>НЕ</i> назначать. После устранения симптомов: <ul style="list-style-type: none"> • заменить препарат (для схем включающих невирапин) или • возобновить лечение по прежней схеме при тщательном наблюдении; при возобновлении симптомов заменить препарат (см. табл. 7).
<i>Острый панкреатит (НИОТ, особенно ставудин и диданозин, реже ламивудин)</i>		
Сильная тошнота и рвота. Сильная боль в животе. Лактацидоз (см. ниже)	Повышение активности панкреатической амилазы. Повышение активности липазы.	Отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов. Следить за активностью панкреатической амилазы и липазы в сыворотке. После нормализации состояния возобновить АРТ с другим НИОТ, предпочтительно не токсичным для поджелудочной железы (см. табл. 7).

⁵ Некоторые НИОТ более токсичны для митохондрий, чем другие. Так, зидовудин менее токсичен для митохондрий, чем ставудин, но более чем ламивудин и абакавир.

⁶ Нарушения включают перераспределение жировой ткани (в частности периферическую липоатрофию, наиболее выраженную при лечении ставудином и зидовудином, и ожирение туловища), гиперлипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет, остеопению, остеопороз, остеонекроз.

Клинические проявления	Лабораторные изменения	Тактика
Реакция гиперчувствительности (абакавир, невирапин)		
<p>Абакавир: острые симптомы респираторных и желудочно-кишечных нарушений, в том числе лихорадка, слабость, миалгия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, фарингит, кашель, одышка, сыпь (обычно легкая); нарастание симптомов вскоре после приема дозы абакавира; обычно эти симптомы появляются в первые 6—8 недель лечения.</p> <p>Невирапин: общие симптомы: лихорадка, миалгия, артралгия, гепатит, иногда сыпь.</p>	<p>Повышение активности аминотрансфераз.</p> <p>Эозинофилия.</p>	<p>Немедленно отменить все АРВ препараты до исчезновения симптомов.</p> <p>Невирапин и абакавир в дальнейшем <i>НЕ</i> назначать.</p> <p>После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив абакавир и невирапин на другой препарат (см. табл. 7).</p>
Лактацидоз (НИОТ, особенно ставудин)		
<p>Утомляемость и общая слабость.</p> <p>Желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гепатомегалия, потеря аппетита и/или внезапная необъяснимая потеря веса).</p> <p>Гепатит или панкреатит (см. выше).</p> <p>Дыхательные нарушения (тахипноэ, одышка).</p> <p>Неврологические симптомы (включая мышечную слабость)</p>	<p>Увеличение анионного интервала.</p> <p>Лактацидоз (симптомы могут сохраняться или усиливаться, несмотря на отмену АРТ).</p> <p>Повышение активности аминотрансфераз.</p> <p>Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК)..</p> <p>Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)..</p>	<p>Отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов.</p> <p>После исчезновения симптомов возобновить АРТ, назначив схему с другим НИОТ, менее токсичным для митохондрий (например, с абакавиром или зидовудином) (см. табл. 7).</p>
Тяжелая сыпь, синдром Стивенса—Джонсона (ННИОТ, особенно невирапин, реже эфавиренз)		
<p>Сыпь в первые 6—8 недель лечения.</p> <p><i>Легкая или умеренно выраженная:</i> ярко-красная, пятнисто-папулезная, сливная, чаще всего на туловище и руках; отсутствие общих симптомов.</p> <p><i>Тяжелая сыпь:</i> диффузная эритема, десквамация эпидермиса, отек Квинке или реакция по типу сывороточной болезни, либо сыпь с общими симптомами (лихорадка, высыпания на слизистой рта, волдыри, отек лица, конъюнктивит).</p> <p>Угрожающий жизни синдром Стивенса—Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)</p>	<p>Повышение активности аминотрансфераз</p>	<p>При легкой и умеренной сыпи продолжать АРТ при тщательном наблюдении.</p> <p>При тяжелой и угрожающей жизни сыпи отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов.</p> <p>Невирапин в дальнейшем больному <i>НЕ</i> назначать.</p> <p>После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив невирапин на другой препарат (см. табл. 7). (Примечание: большинство специалистов не назначают ННИОТ пациентам, у которых при лечении невирапином развился тяжелый или угрожающий жизни синдром Стивенса—Джонсона.)</p>
Тяжелая, угрожающая жизни анемия (зидовудин)		
<p>Выраженная бледность, тахикардия</p> <p>Выраженная слабость</p> <p>Сердечная недостаточность</p>	<p>Низкий гемоглобин</p>	<p>Если симптоматическое лечение не помогает (например, переливание крови), отменить зидовудин и назначить другой НИОТ (см. табл. 7)</p>
Тяжелая нейтропения (зидовудин)		
<p>Инфекции, сепсис</p>	<p>Низкое число нейтрофилов</p>	<p>Если симптоматическое лечение не помогает (например, переливание крови), заменить зидовудин на другой НИОТ (см. табл. 7)</p>

Хронические отдаленные серьезные побочные эффекты		
Липодистрофия, синдром множественных метаболических нарушений (ставудин, ИП)		
<p>Липоатрофия на одних участках тела и/или накопление жировой ткани на других:</p> <ul style="list-style-type: none"> отложение жира на животе, жировой горбик, гипертрофия молочных желез; атрофия жировой ткани на конечностях, ягодицах, лице. <p>Инсулинорезистентность, сахарный диабет.</p> <p>Отдаленный риск ишемической болезни сердца</p>	<p>Гипертриглицеридемия; гиперхолестеринемия; низкие уровни ЛПВП; гипергликемия</p>	<p><u>Не назначать</u> ставудин.</p> <p>Замена ИП на ННИОТ может уменьшить изменения липидного профиля сыворотки.</p>
Тяжелая нейропатия (ставудин, диданозин, реже ламивудин)		
<p>Боль, онемение, покалывание в кистях и стопах; ребенок отказывается ходить.</p> <p>Дистальное выпадение чувствительности.</p> <p>Легкая слабость мышц и арефлексия.</p>	<p>Отсутствуют</p>	<p>Заменить только подозреваемый в нейротоксичности НИОТ на НИОТ, не обладающий нейротоксичностью (см. табл. 7).</p> <p>Для исчезновения симптомов может потребоваться несколько недель.</p>

Источник: WHO, 2006 (30)

5.4.2. Замена АРВ-препаратов, входящих в схемы первого ряда, из-за их токсичности

Учитывая, что выбор АРВ-препаратов невелик, менять их следует только в крайних случаях — при тяжелых и угрожающих жизни побочных эффектах (см. табл. 6 выше). Если приходится менять препарат из-за побочных эффектов, по возможности следует воздерживаться от назначения ИП.

Таблица 7. ЗАМЕНА АРВ-ПРЕПАРАТОВ В СХЕМАХ ПЕРВОГО РЯДА		
АРВ-препарат первого ряда	Наиболее частые тяжелые побочные эффекты	Рекомендуемый препарат для замены
Абакавир	Реакция гиперчувствительности	Зидовудин
Зидовудин	Тяжелая анемия или нейтропения ^а	Абакавир
	Лактацидоз	Абакавир
	Тяжелые желудочно-кишечные нарушения ^б	Абакавир
Эфавиренз	Длительная или тяжелая токсичность для центральной нервной системы (ЦНС)	Невирапин
	Тератогенность (противопоказан в I триместре беременности и сексуально активным девочкам-подросткам, не пользующихся надежной контрацепцией)	
Невирапин	Острый клинически выраженный гепатит ^г	Эфавиренз ^д
	Реакция гиперчувствительности	Предпочтительна замена на НИОТ; в этом случае схема будет состоять из трех НИОТ (учесть, что такая схема может быть менее эффективной) или заменить на ИП (преждевременное начало АРТ второго ряда)
	Тяжелая или угрожающая жизни сыпь (синдром Стивенса—Джонсона) ^е	

^а Подразумевается тяжелое, возможно угрожающее жизни гематологическое нарушение, при котором поддерживающая терапия неэффективна.

^б Подразумеваются тяжелые упорные желудочно-кишечные нарушения, которые препятствуют усвоению АРВ-препаратов.

^в Подразумевается выраженная токсичность для ЦНС, например упорные галлюцинации или психоз.

^г У ВИЧ-инфицированных детей, не достигших подросткового возраста, клинически выраженная гепатотоксичность невирапина развивается очень редко.

^д В настоящее время эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет и детям с массой тела <10 кг; эфавиренз противопоказан также сексуально активным девочкам-подросткам, находящимся в первом триместре беременности или не пользующимся надежной контрацепцией.

^е Тяжелой считается распространенная сыпь с отслойкой эпидермиса, отеком Квинке и реакциями наподобие сыпороточной болезни, а также сыпь с лихорадкой и другими общими симптомами, высыпаниями на слизистой рта, волдырями, отеком лица, конъюнктивитом. Синдром Стивенса—Джонсона может угрожать жизни. При угрожающей жизни сыпи большинство специалистов воздерживаются от назначения эфавиренза из-за риска токсичности, свойственной всему классу ННИОТ.

5.5. Мониторинг соблюдения режима лечения

Поскольку доказано, что от приверженности лечению зависит вирусологическая и иммунологическая эффективность терапии (23, 43, 44), нужно внимательно следить соблюдением режима лечения. Ответственность за это должны нести все: пациент (если это ребенок старшего возраста или подросток), ухаживающее за ним лицо и медработники. Повысить приверженность лечению может помочь:

- оценка соблюдения режима лечения при каждом визите, а при необходимости и между визитами по телефону или переписке;
- использование аптечек-органайзеров, памяток, будильников, пейджеров, таймеров;
- использование обучающих средств, в том числе плакатов, календарей;
- помощь групп поддержки и индивидуальных консультантов;
- прием препаратов под наблюдением медицинского работника;
- проверочный перечень по соблюдению режима лечения для ухаживающих за ребенком лиц;

- обсуждение возможных причин, препятствующих соблюдению режима, с ухаживающими за ребенком лицами.

Если на момент постановки диагноза ребенку 8-10 лет, он может активно участвовать в лечении, что может улучшить соблюдение режима. Необходимо учитывать возраст ребенка, его умственное развитие и социальные условия. Объясняя диагноз, нужно говорить на доступном ребенку языке.

Полезными бывают детские группы взаимопомощи, когда дети приходят в клинику и вместе играют в обучающие игры. Они узнают, что они не одиноки, и что есть другие дети с ВИЧ-инфекцией. В это время ухаживающие за ними лица могут поговорить друг с другом.

5.6. Мониторинг и поддержка питания

Регулярная оценка питательного статуса и связанных с ним симптомов имеет большое значение для раннего выявления нарушений питания и задержки физического развития, и должна быть частью планового клинического мониторинга ВИЧ-инфицированных детей.

- У младенцев оценку питания проводят раз в месяц, у более старших детей — раз в три месяца. При этом оценивают:
 - тип вскармливания;⁷
 - частоту и длительность кормлений, количество съеденной пищи;
 - полноценность рациона;
 - частоту дефекаций и мочеиспусканий;
 - жалобы (56).
- При каждом осмотре измеряют рост и массу тела ребенка, при этом:
 - нужно пользоваться одними и теми же средствами измерения;
 - у детей первых двух лет жизни измеряют рост в положении на спине;
 - у детей старше двух лет измеряют рост в положении стоя;
 - измеряют наибольшую окружность головы;
 - учитывают возраст и пол;
 - составляют график роста ребенка.
- При нарушениях роста или питания осмотр проводят чаще (56).

5.7. Оценка развития

У младенцев и детей младшего возраста важно оценить и продолжать следить за развитием когнитивных, моторных, речевых и социальных навыков, так как у многих ВИЧ-инфицированных детей уже в раннем возрасте может наблюдаться выраженное отставание в развитии, которое может служить важным ранним индикатором прогрессирования ВИЧ-инфекции (57, 58).

- Оценку развития необходимо проводить при каждом визите.
- Необходимо оценивать когнитивные, моторные, речевые и социальные навыки.
- Необходимо обращать внимание на основные этапы развития и проверять, соответствует ли развитие ребенка его возрасту.
- Можно использовать контрольные таблицы или наблюдать за ребенком во время осмотра (см. Приложение 3) (56).

Основная цель — раннее выявление отставания в развитии с целью предупреждения или сокращения числа тяжелых последствий.

⁷ Европейское бюро ВОЗ рекомендует искусственное вскармливание; если оно невозможно, рекомендуется исключительно грудное вскармливание.

IV. Профилактика и лечение основных оппортунистических инфекций

Медицинская помощь детям с ВИЧ-инфекцией не исчерпывается АРТ. У детей, у которых число лимфоцитов CD4 намного ниже возрастной нормы, повышен риск оппортунистических инфекций. Решая вопрос о медикаментозной профилактике инфекций у ребенка с недавно диагностированной ВИЧ-инфекцией или у ребенка с тяжелым иммунодефицитом, в первую очередь нужно начать эффективную АРТ, чтобы восстановить иммунитет. У детей, у которых оказались неэффективными несколько схем АРТ и число лимфоцитов CD4 очень низкое, медикаментозная профилактика оппортунистических инфекций имеет очень важное значение, независимо от того, получают ли они в данный момент АРТ или нет.⁸

1. Туберкулез

Туберкулез представляет серьезную угрозу здоровью ребенка. ВИЧ-инфекция повышает восприимчивость к *Mycobacterium tuberculosis* и риск быстрого прогрессирования туберкулеза. Рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

2. Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Эти инфекции развиваются при тяжелом иммунодефиците, когда число лимфоцитов CD4 меньше 50/мкл. В 90% случаев возбудителем является комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare*. Медиана продолжительности жизни после постановки диагноза у детей составляет 6 месяцев. Эти инфекции требуют консультации педиатра, специализирующегося на лечении ВИЧ-инфекции.

Профилактика

Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями, можно предупредить, если давать всем детям с числом лимфоцитов CD4 <50/мкл азитромицин в дозе 20 мг/кг 1 раз в неделю (максимальная доза 600 мг).

Диагностика

Характерна длительная лихорадка, угнетение кроветворения, похудание и хронические желудочно-кишечные нарушения. При диссеминированной инфекции возбудителей можно выделить из мокроты; кроме того, кислотоустойчивые бактерии можно обнаружить в кале и костном мозге. При рентгенографии грудной клетки иногда обнаруживаются увеличенные прикорневые лимфоузлы.

Лечение

Лечение включает комплексную химиотерапию ципрофлоксацином, рифабутином и кларитромицином и проводится независимо от возраста. Жидких лекарственных форм рифабутин нет, однако суспензию можно приготовить самостоятельно: содержимое капсул развести в вишневом или сахарном сиропе (10 мг/мл) (60).

При подозрительной клинической симптоматике проводят посев крови на микобактерии в специальную лабораторную посуду. Также делают посев кала. Лечение описано в табл. 8.

Таблица 8. ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ АТИПИЧНЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ципрофлоксацин	30 мг/кг	2 раза в сутки (макс. доза 750 мг)	Внутрь	6 месяцев
+ рифабутин	10–20 мг/кг	1 раз в сутки (макс. доза 300 мг/сут)	Внутрь	
+ кларитромицин*	7,5 мг/кг	2 раза в сутки (макс. доза 500 мг)	Внутрь	

* Если кларитромицин недоступен, можно его заменить на этамбутол, 15 мг/кг 1 раз в сутки внутрь.

Необходимо помнить о возможных лекарственных взаимодействиях, особенно с рифабутином. Информацию о взаимодействиях и их преодолении см. на сайте www.druginteraction.org

3. Пневмоцистная пневмония (ПЦП)

ПЦП (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*) — одна из самых частых оппортунистических инфекций; она наблюдается у 40–50% ВИЧ-инфицированных детей. ПЦП — самая частая причина смерти младенцев, инфицированных ВИЧ (от нее умирают 50–60% младенцев с диагнозом СПИДа) (61, 62). Чаще всего эта инфекция развивается у детей первого года жизни (72% случаев) (63), поэтому им особенно показана медикаментозная профилактика.

Профилактика

Профилактика ПЦП котримоксазолом ТМП/СМК рекомендуется:

- всем детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, начиная с возраста 4–6 недель и до исключения диагноза ВИЧ-инфекции вирусологическими методами (у детей моложе 18 месяцев на искусственном вскармливании) или серологическими методами (у детей 18 месяцев и старше);
- всем детям первого года жизни с подтвержденной ВИЧ-инфекцией независимо от клинического состояния и доли лимфоцитов CD4.

Медикаментозную профилактику следует продолжать до пятилетнего возраста, после чего ее можно отменить в соответствии с рекомендациями для взрослых и подростков.

Таблица 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗЫ КОТРИМОКСАЗОЛА (ТМП/СМК) ДЛЯ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ				
Рекомендованная доза для приема 1 раз в сутки ^а	Суспензия или сироп (5 мл сиропа, 40/200 мг)	Детская таблетка (20/100 мг)	Обычная таблетка для взрослых (80/400 мг)	Двойная таблетка для взрослых (160/800 мг)
<6 месяцев 20/100 мг	2,5 мл	1 таблетка	¼ таблетки, можно смешать с пищей ^б	–
6 месяцев–5 лет 40/200 мг	5 мл ^б	2 таблетки	½ таблетки	–
6–14 лет 80/400 мг	10 мл ^б	4 таблетки	1 таблетка	½ таблетки
>14 лет 160/800 мг	–	–	2 таблетки	1 таблетка

Источник: WHO, 2005; WHO, в печати (64, 65).

^а В некоторых странах дозу определяют в соответствии с массой тела ребенка. Соответствие возраста и массы тела приведено ниже (по данным исследования CHAP).

^б Значительные части этого раздела написаны по данным «*Treating Opportunistic Infections In HIV-Infected Children Guidelines for the Children's HIV Association*», CHIVA (Ассоциация по ВИЧ-инфекции у детей) (59) или взяты непосредственно из этого руководства с разрешения авторов и CHIVA. Подробную информацию о профилактике и лечении оппортунистических инфекций у детей можно найти на сайте Ассоциации (<http://www.bhiva.org/chiva/protocols/supportdocs/CHIVA-presubmissionAug06.pdf>).

Возраст	Вес
<6 месяцев	<5 кг
6 месяцев—5 лет	5–15 кг
6—14 лет	15–30 кг
>14 лет	>30 кг

⁶ Деление таблеток на четверти — не лучший способ; он годится лишь в крайнем случае, когда нет суспензии или сиропа.

⁸ Начиная с 6-месячного возраста, дети уже могут проглотить раскрошенную таблетку.

После успешного лечения острого случая ПЦП для предупреждения рецидивов необходимо проводить длительную вторичную профилактику котримоксазолом. Профилактику можно отменить, если число лимфоцитов CD4 будет оставаться стабильным как минимум в течение 3 месяцев.

Диагностика

ПЦП проявляется тахипноэ, одышкой, кашлем, гипоксемией и невысокой лихорадкой. Болезнь может развиваться постепенно, в течение одной-двух недель с постепенно нарастающим тахипноэ. Сильный кашель обычно появляется только в развернутой стадии болезни вместе с сильной одышкой. При физикальном исследовании обычно обнаруживается только слабая крепитация. Лихорадка, как правило, невысокая. Также описаны случаи быстрого прогрессирования инфекции с развитием дыхательной недостаточности в течение нескольких дней. В первые дни болезни на рентгенограмме грудной клетки изменений обычно нет или повышена прозрачность легочных полей, однако, как правило, быстро развивается полное затемнение легочных полей с сохранением светлых полосок бронхов. Затемнение легочных полей обычно распространяется от корней легких к периферии, верхушки легких могут оставаться прозрачными даже на поздних стадиях, иногда появляется небольшой плевральный выпот. В редких случаях наблюдаются буллы, кисты или пневмоторакс.

Сегодня оптимальным методом диагностики ПЦП у детей считается бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). При невозможности бронхоскопии у интубированных детей провести БАЛ можно через назогастральный зонд для энтерального питания диаметром 8F. Если сразу провести БАЛ нельзя, начинают лечение котримоксазолом без него, а лаваж проводят позднее (метод сохраняет чувствительность в течение 48 ч после начала лечения). Перед проведением БАЛ следует известить лабораторию, так как получить окончательный диагноз важно даже после начала лечения.

Лечение

Лечение ПЦП начинают с назначения котримоксазола (дозы см. в табл. 9).

- После стихания острых проявлений пневмонии детям с легким или средней тяжести течением болезни, у которых нет нарушений всасывания и поноса, можно назначать ТМП/СМК в/в, 60 мг/кг каждые 12 часов и, если ребенок получает пероральное питание, перейти (примерно на 2-й неделе лечения) на прием препарата внутрь и продолжать лечение до общей продолжительности 21 сутки.
- При неэффективности котримоксазола или аллергии на него переходят на препараты второго ряда (см. табл. 10).
- При неэффективности котримоксазола решают вопрос о проведении повторного БАЛ или биопсии легкого.
- При бронхоальвеолярном лаваже часто кроме *P. jirovecii* выявляют цитомегаловирус (ЦМВ), однако ганцикловир следует назначать только тем детям, у которых стандартное лечение ПЦП не дает результата.
- При ПЦП тяжелой или средней тяжести можно назначить преднизолон внутрь: 2 мг/кг в течение 1 недели, 1 мг/кг в течение 1 недели, 0,5 мг/кг в течение 1 недели.

Таблица 10. ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО РЯДА				
Противомикробный препарат ^a	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Пентамидин изотионат	4 мг/кг/сут	1 раз в сутки	Медленная в/в инфузия курсом в течение 14–21 суток	14–21 сутки
или: дапсон	2 мг/кг (макс. 100 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	21 сутки

^a Можно использовать также атоваквон или клиндамицин, однако данных об их применении у детей недостаточно.

4. Бактериальные инфекции (кроме микобактериальных)

Тяжелые бактериальные инфекции среди ВИЧ-инфицированных детей очень широко распространены. Их частота растет по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. В большинстве случаев возбудителями являются инкапсулированные бактерии *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными бактериями, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, чаще наблюдаются у детей с тяжелым иммунодефицитом (63).

Диагностика

Клиническая картина острой бактериальной пневмонии у детей с ранней стадией ВИЧ-инфекции такая же, как у неинфицированных ВИЧ детей: чаще всего ставят клинический диагноз острой пневмонии или выявляют первичную септицемию. У ВИЧ-инфицированных детей клинические симптомы бывают менее выраженными. Важно во всех случаях делать посев крови. Очень часто развиваются инфекции уха и горла. Особого внимания требуют также синуситы, которые можно выявить по клинической картине или рентгенологически.

Лечение

Ребенку с симптомами легочной инфекции (лихорадка, кашель, тахипноэ, хрипы в легких или изменения на рентгенограмме грудной клетки) необходимо безотлагательно назначить антибиотики широкого спектра действия (амоксциллин/клавуланат внутрь или цефтриаксон в/в). Выбор способа введения антибиотика зависит от состояния больного. При недостаточном эффекте добавляют азитромицин (10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 суток) и принимают решение о проведении БАЛ. Обычно требуется длительное лечение (10–14 суток).

5. Токсоплазмоз

Токсоплазменный энцефалит нужно исключать у всех ВИЧ-инфицированных детей с вновь появившимися неврологическими нарушениями. Хотя более типичны очаговые симптомы, начальные проявления болезни могут быть разными, в том числе свидетельствовать о диффузном поражении ЦНС.

Профилактика

Профилактика ПЦП с помощью ТМП/СМК предотвращает и развитие токсоплазмоза. Для профилактики токсоплазмоза также можно использовать атоваквон. Детям с тяжелой иммуносупрессией (число лимфоцитов CD4 <100/мкл) и антителами к токсоплазме, которые не получают ТМП/СМК и атоваквона, необходима профилактика токсоплазмоза и ПЦП другими препаратами, например дапсоном с пириметамином (см. табл. 11).

Показаниями к проведению профилактики (см. табл. 11) служат выявление антител к токсоплазме и тяжелый иммунодефицит (доля лимфоцитов CD4 <15%)

Таблица 11.		Первичная профилактика токсоплазмоза		
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препарат первого ряда</i>				
ТМП/СМК	960 мг/м ²	1 раз в сутки	Внутрь	Пока число CD4 не станет >200/мкл
<i>Альтернативные препараты</i>				
Дапсон + пириметамин + фолинат кальция	2 мг/кг (макс. 25 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	Пока число CD4 не станет >200/мкл
	1 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	
	5 мг	Каждые 3 дня	Внутрь	
или атоваквон	возраст 1–3 месяца: 30 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	Пока число CD4 не станет >200/мкл
	возраст 4–24 месяца: 45 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	
	возраст >24 месяца: 30 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	

Диагностика

Предварительный диагноз токсоплазменного энцефалита ставится по клинической картине, серологическим признакам инфекции и визуализации объемного образования в головном мозге. Клинические симптомы включают двигательные расстройства и нарушения речи, которым нередко сопутствуют головная боль, нарушения сознания и лихорадка. У детей возможны также судороги, парезы черепных нервов, дефекты полей зрения, нарушения чувствительности, мозжечковые нарушения, менингизм и двигательные расстройства (66). Помимо энцефалита у ВИЧ-инфицированных детей возможно поражение глаз, которое чаще всего сочетается с энцефалитом и требует неврологического исследования. Хориоретинит проявляется нечеткостью зрения, болью и светобоязнью (67).

У детей с латентной инфекцией, вызванной *Toxoplasma gondii*, титры IgG бывают разными, а IgM обнаруживаются редко. Хотя сероконверсия и 4-кратное повышение титра антител IgG возможны, нередко диагностика активной инфекции затруднена из-за иммуносупрессии. IgM обычно исчезают через несколько месяцев после заражения, однако иногда остаются повышенными в течение года и более, что также затрудняет дифференциальную диагностику острой и перенесенной инфекции (68).

Для подтверждения диагноза токсоплазменного энцефалита применяют (где имеется такая возможность) компьютерную томографию (КТ) головного мозга, при которой можно выявить множественные двусторонние кольцевидные очаги повышенной контрастности, особенно в области базальных ганглиев и на границе между корой и белым веществом больших полушарий (у 70–80% пациентов) (69). Магнитно-резонансная томография (МРТ) — более чувствительный метод, который выявляет очаги в базальных ганглиях у большинства больных (70). Иногда при МРТ выявляется единичный очаг, однако в этом случае нужно исключать другие заболевания (первичную лимфому ЦНС и туберкулому) (71).

Окончательный диагноз ставится при биопсии головного мозга. Биопсия бывает целесообразной, когда лечение токсоплазмоза не дает улучшения через 10–14 дней и наблюдается раннее ухудшение неврологической симптоматики. В отсутствие противопоказаний к люмбальной

пункции, можно провести исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) методом ПЦР. Диагноз токсоплазменного хориоретинита ставится при характерных изменениях сетчатки в сочетании с выявлением в сыворотке специфических антител.

Лечение

Таблица 12.		Лечение приобретенного токсоплазмоза: острая стадия			
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения	
Пириметамин <i>затем</i>	2 мг/кг/сут (макс. 50 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	3 дня	
Пириметамин +	1 мг/кг (макс. 25 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	Не менее 6 недель	
сульфадиазин +	25-50 мг/кг (макс. 1,0-1,5 г/доза)	4 раза в сутки	Внутрь		
фолилат кальция	10-25 мг	1 раз в сутки	Внутрь		

После индукционной терапии острой инфекции необходимо проводить длительную супрессивную терапию.

6. Грибковые инфекции

6.1. Кандидоз

Профилактика

Восстановление иммунитета на фоне АРТ и снижение концентрации ВИЧ в крови — лучший способ снижения колонизации *Candida spp.* и частоты клинически выраженного кандидоза (72, 73). Также важны такие меры, как соблюдение гигиены полости рта, отказ от неоправданного применения антибиотиков и стероидов, а также специфических противогрибковых средств. Длительная медикаментозная профилактика кандидоза требуется редко; она опасна развитием лекарственной устойчивости и упорной инфекции (74). Поэтому в настоящее время первичная противогрибковая профилактика не рекомендуется, а решение о вторичной профилактике принимается индивидуально.

6.1.1. Кандидоз рта и глотки

Диагностика

Кандидоз рта и глотки может протекать в разных клинических формах: псевдомембранозный (молочница), эритематозный (атрофический), гиперпластический (гипертрофический или кандидозная лейкоплакия) и ангулярный хейлит (заеда). При классической форме кандидоза рта — молочнице — обнаруживаются кремовато-белые творожистые бляшки, после удаления которых видна воспаленная слизистая. Бляшки обнаруживаются на слизистой щек, небе, миндалинах. При атрофическом кандидозе обнаруживаются гиперемированные очаги на слизистой, а при гиперпластическом — приподнятые белые бляшки на нижней поверхности языка, небе и слизистой щек, которые не снимаются шпателем. Ангулярный хейлит — покраснение и трещины в углах рта.

Диагноз кандидоза рта ставится при выявлении почкующихся клеток гриба при микроскопии нативных мазков с гидроксидом калия или при посеве на среды для грибов. При рецидивирующем или упорном кандидозе рта и глотки для выбора противогрибковой терапии проводят посев на среды для грибов с последующим определением чувствительности возбудителя (75).

Лечение

Таблица 13.		Лечение кандидоза рта и глотки у детей		
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препарат первого ряда</i>				
Флуконазол	3–6 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	7–14 суток
<i>Альтернативные препараты</i>				
Итраконазол, раствор в циклодекстрине для приема внутрь <i>или</i> Амфотерицин В, суспензия для приема внутрь	2,5 мг/кг (макс. 200 мг/сут) 1 мл (100 мг/мл)	2 раза в сутки 4 раза в сутки	Внутрь Внутрь	7–14 суток 14 суток

6.1.2. Кандидозный эзофагит

Диагностика

Кандидозный эзофагит может протекать с болью при глотании, дисфагией и болью за грудной, которые иногда бывают настолько сильными, что у ребенка развивается обезвоживание или потеря массы тела. Обычно наблюдается также кандидоз рта и глотки, но у некоторых детей, особенно получающих ВААРТ, он не обнаруживается. В отличие от взрослых у детей нередко тошнота и рвота.

При рентгеноскопии пищевода с барием выявляется характерная картина «булыжной мостовой». При клинически выраженном эзофагите, не поддающемся лечению, следует провести эзофагоскопию, чтобы исключить другие причины эзофагита (герпетический и ЦМВ-эзофагит, инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium-intracellulare* и устойчивыми штаммами *Candida*). При эндоскопии обнаруживаются мелкие белые приподнятые бляшки, которые могут сливаться, сопровождаться гиперемией и обширным изъязвлением.

Лечение

Таблица 14.		Лечение кандидозного эзофагита у детей		
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препарат первого ряда</i>				
Флуконазол <i>затем</i> Флуконазол	6 мг/кг/сут 3–6 мг/кг/сут	1 раз в сутки	Внутрь	14–21 сутки
<i>Альтернативные препараты</i>				
Итраконазол, раствор в циклодекстрине для приема внутрь <i>или</i> <i>или</i> Амфотерицин В	детская доза: 2,5 мг/кг или 5,0 мг/кг 0,3–0,5 мг/кг/сут	2 раза в сутки 1 раз в сутки 1 раз в сутки	Внутрь Внутрь в/в	Не менее 14–21 суток Не менее 7 суток

6.1.3. Кандидемия

Диагностика

Появление лихорадки у ребенка с поздней стадией ВИЧ-инфекции и центральным венозным катетером — самый частый клинический вариант кандидемии. Осложнением кандидемии может быть эндофтальмит, поэтому при кандидемии показан осмотр офтальмолога. Для подтверждения диагноза лучше всего провести посев крови с использованием лизис-центрифугирования (76) или автоматических методов с применением жидких питательных сред (77). При выявлении фунгемии целесообразны осмотр глазного дна на предмет эндофтальмита, ультразвуковое исследование (УЗИ) или КТ брюшной полости для выявления поражения почек и печени, а также сцинтиграфия костей при подозрении на остеомиелит.

Лечение

Таблица 15. ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препарат первого ряда</i>				
Флуконазол	10 мг/кг/сут	1 раз в сутки	в/в	21 сутки
При неэффективности: Амфотерицин В	0,5–1 мг/кг			
<i>Альтернативные препараты</i>				
Амфотерицин В, липидный комплекс (Абельцет)	3 мг/кг	1 раз в сутки, инфузия в течение двух часов	в/в	2–3 недели

Первичная профилактика кандидоза ВИЧ-инфицированным детям не показана.

7. Вирусные инфекции

7.1. Цитомегаловирусная инфекция

Профилактика

У детей с тяжелым иммунодефицитом, которые инфицированы ВИЧ и цитомегаловирусом ЦМВ, нужно раз в 4–6 месяцев проводить осмотр глазного дна при расширенном зрачке. Профилактика для детей не разработана и не применяется.

У ЦМВ-серопозитивных ВИЧ-инфицированных подростков с числом лимфоцитов CD4 <50/мкл можно проводить профилактику ганцикловиром или валганцикловиром внутрь. Однако нужно учитывать следующее: эти препараты могут вызывать нейтропению и анемию, данные об их эффективности противоречивы, увеличение выживаемости не доказано, существует риск развития лекарственной устойчивости и стоят препараты дорого. Ацикловир и валацикловир при ЦМВ-инфекции не применяются.

Таблица 16. Профилактика ЦМВ-инфекции у подростков с тяжелым иммунодефицитом (78)				
Противомикробный препарат	Доза ^a	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Валганцикловир	900 мг	2 раза в сутки	Внутрь	21 сутки
<i>Поддерживающая фаза</i> Ганцикловир	900 мг	1 раз в сутки	Внутрь	3–6 месяцев

^a На сегодняшний день в детских дозировках не производится

Сегодня из-за отсутствия данных нельзя дать рекомендаций об отмене вторичной профилактики ЦМВ-инфекции (постоянная поддерживающая терапия), однако, по-видимому, при устойчивом иммунологическом ответе на АРТ эта отмена целесообразна.

Диагностика

У ВИЧ-инфицированных детей ЦМВ-инфицирование бывает трудно дифференцировать от активного заболевания, вызванного ЦМВ. В связи с трансплацентарной передачей материнских антител выявление у ребенка первого года жизни антител к ЦМВ диагностического значения не имеет: эти антитела лишь указывают на перенесенную инфекцию у матери. У детей старше 12 месяцев положительная реакция на антитела к ЦМВ также не подтверждает текущей инфекции, так как эти антитела могли появиться у ребенка вследствие инфекции, перенесенной ранее. В любом возрасте выделение культуры вируса говорит о том, что ребенок инфицирован, однако подтверждением активной инфекции это не является. У ВИЧ-инфицированных детей клинически выраженная ЦМВ-инфекция развивается редко, в основном у детей с тяжелым иммунодефицитом, у которых развиваются ЦМВ-ретинит (с белыми пушистыми экссудатами), гепатит и колит.

ЦМВ можно выделить в культуре клеток из лейкоцитов крови, а также из тканей и биологических жидкостей. С помощью заражения однослойных клеточных культур с центрифугированием вирус можно обнаружить уже через 16—40 часов. Выделение вируса из лейкоконцентрата говорит о виремии и с большой вероятностью свидетельствует об активной инфекции; у детей с положительными посевами крови повышен риск поражений внутренних органов.

Для непосредственного выявления вирусного антигена или ДНК и выявления пациентов с риском ЦМВ-поражений были предложены различные методы, в том числе выявление в крови антигена рр65, количественная и качественная ПЦР и методы гибридизации ДНК. Методы выявления ДНК более чувствительны, чем посев мочи и лейкоконцентрата, поэтому могут использоваться для выявления больных с риском клинически выраженной ЦМВ-инфекции. Высокочувствительный метод диагностики — выявление ДНК ЦМВ в СМЖ методом ПЦР. Количественную ПЦР на вирусную ДНК можно использовать для оценки риска развития болезни и ответа на лечение (77).

Лечение

Таблица 17. Лечение ЦМВ-инфекции				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
<i>Индукционная фаза</i> Ганцикловир	5 мг/кг	Каждые 12 часов	в/в	7 суток
<i>Поддерживающая фаза</i> Ганцикловир	5 мг/кг	1 раз в сутки	в/в	2–3 недели

7.2. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы/опоясывающего лишая (вирус варицелла-зостер)

Профилактика

ВИЧ-инфицированные дети с иммунодефицитом, восприимчивые к вирусу варицелла-зостер (ВВЗ)⁹, должны избегать контактов с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем. После любого тесного контакта с такими больными ВИЧ-инфицированным пациентам, восприимчивым к ВВЗ, для профилактики ветряной оспы необходимо как можно скорее ввести иммуноглобулин против ВВЗ, желателно в первые 96 часов после контакта.

Данных об эффективности ацикловира для профилактики ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых нет.

Диагностика

Обычно заподозрить инфекцию, вызванную ВВЗ, можно по клинической картине. Диагностическим признаком является генерализованная зудящая везикулярная сыпь и лихорадка. Сыпь сначала появляется на туловище, шее и лице, где она наиболее обильна. Везикулы содержат жидкость, находятся на красном основании, лопаются и покрываются корочками. При хронической ВВЗ-инфекции вначале сыпь может напоминать ветряночную, но может перейти в незаживающие некротизированные, покрытые корками язвы с гиперкератозом (79).

Классическое проявление опоясывающего лишая - болезненная везикулярная сыпь в пределах одного-двух дерматомов. За два дня сыпь проходит этапы везикул, пустул и корок. У ВИЧ-инфицированных сыпь может быть буллезной, геморрагической, некротизированной и особенно болезненной. Пузыри и корки обычно сохраняются 2—3 недели, некротизированные элементы могут сохраняться до 6 недель и оставлять тяжелые рубцы. У ВИЧ-инфицированных детей опоясывающий лишай может протекать атипично, распространяясь за пределы дерматома, быть двусторонним, генерализованным, а также проявляться повторными эпизодами диссеминированной сыпи, больше напоминающей ветряную оспу (80).

Ветряночная пневмония у ВИЧ-инфицированных детей протекает тяжело, с гипоксемией и диффузными сетчато-узелковыми изменениями на рентгенограмме легких. Энцефалит чаще развивается при глазной форме ВВЗ-инфекции и обычно протекает с симптомами поражения мозжечка: на первый план выходят атаксия, тремор и головокружение. Поражение головного мозга протекает с лихорадкой, головной болью, рвотой и сонливостью (81).

Предпочтительный метод лабораторной диагностики — прямая иммунофлюоресценция для выявления антигена ВВЗ в соскобах элементов сыпи на коже, конъюнктиве и слизистых. Для выявления вирусного антигена применяется также прямая и непрямая иммунофлюоресценция биоптатов легкого, головного мозга, печени и других органов.

⁹ Восприимчивыми к ВВЗ считаются люди, которые не болели ветряной оспой и опоясывающим лишаем и у которых нет антител к этому вирусу.

Лечение

Таблица 18. ЛЕЧЕНИЕ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ					
Инфекция	Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ветряная оспа	<i>Дети с умеренным или тяжелым иммунодефицитом, высокой лихорадкой или некротизирующими элементами</i>				
	Ацикловир	10-20 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	7 суток после появления последнего элемента сыпи
	<i>Дети с легким иммунодефицитом и легким поражением ротовой полости</i>				
	Ацикловир	20 мг/кг (макс. 200 мг/доза)	4 раза в сутки	Внутрь	7 суток после появления последнего элемента сыпи
Опоясывающий лишай	<i>Дети с тяжелым иммунодефицитом, поражением тройничного нерва или обширное поражение, захватывающее несколько дерматомов</i>				
	Ацикловир	10-20 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	7–10 суток
	<i>Дети с легким иммунодефицитом и легким поражением ротовой полости</i>				
	Ацикловир	20 мг/кг (макс. 200 мг/доза)	4 раза в сутки	Внутрь	7–10 суток
При неэффективности ацикловира^a					
	Фоскарнет	40–60 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	7–10 суток

^a Для взрослых и подростков с опоясывающим лишаем одобрен валацикловир в дозе 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 суток; данные о дозах для детей ограничены.

7.3. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ)

Профилактика

ВИЧ-инфицированным детям с тяжелыми рецидивами герпеса рта (более 3–6 тяжелых рецидивов в год) или перенесенной диссеминированной инфекцией бывает полезна профилактика ацикловиром внутрь (82).

Диагностика

Герпес у новорожденных может протекать как генерализованная инфекция с множественным поражением органов (примерно у 25% инфицированных ВПГ новорожденных), как локализованное поражение ЦНС (около 35%) или локализованное поражение кожи, глаз и рта (около 40%) (83). Везикулярная сыпь имеется примерно у 80% детей с герпесом кожи, глаз и рта и лишь у 60% детей с герпетическим энцефалитом и генерализованной инфекцией (84, 85).

У детей старше месяца самая частая форма ВПГ-инфекции — герпес лица и полости рта. Первичный герпетический гингивит и стоматит характеризуется лихорадкой, раздражительностью, болезненностью поднижнечелюстных лимфоузлов и поверхностными болезненными язвами на деснах и слизистой рта и в околоротовой области. Первичный герпес у ВИЧ-инфицированных детей с иммунодефицитом может протекать с тяжелыми высыпаниями, а в некоторых случаях как генерализованная инфекция с поражением внутренних органов или диссеминированным поражением кожи. При тяжелом иммунодефиците могут развиваться герпетический эзофагит, энцефалит, герпес половых органов, а также диссеминация инфекции с поражением печени, надпочечников, легких, почек, селезенки и мозга.

При подозрении на герпетический энцефалит лучшим методом диагностики является ПЦР на ДНК ВПГ (86). Выделить вирус из СМЖ в культуре обычно не удастся. Для подтверждения диагноза герпетического эзофагита требуется эзофагоскопия с биопсией (обнаруживаются

многоядерные гигантские клетки с вирусными включениями в ядрах) и выделение вируса в культуре клеток.

Лечение

Таблица 19. ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСА					
Состояние	Противо-микробный препарат	Доза	Частота	Способ применения	Продолжительность лечения
Поражение кожи, глаз и рта	Ацикловир	20 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	14 суток (63)
Диссеминированный герпес или энцефалит		20 мг/кг или 500 мг/м ²	3 раза в сутки	в/в	21 сутки
Герпетический гингивит и стоматит		5–10 мг/кг	3 раза в сутки	в/в	7–14 суток
		или 20 мг/кг	3 раза в сутки	Внутрь	7–14 суток
Устойчивость к ацикловиру					
	Фоскарнет	120 мг/кг/сут	В 2–3 приема в течение 1–2 ч (вводить медленно в течение 2 ч или не больше 1 мг/кг/мин)	в/в	До выздоровления

У новорожденных с герпетическим энцефалитом лечение ацикловиром нужно продолжать до получения отрицательного результата повторного исследования СМЖ методом ПЦР на ДНК ВПГ на 19–21-е сутки лечения.

Поскольку эпизоды герпеса успешно лечится, постоянная медикаментозная профилактика не требуется, за исключением больных с частыми или тяжелыми рецидивами, которым назначают супрессивную терапию ацикловиром или валацикловиром внутрь 1 раз в сутки.

V. Лечение боли у детей

1. Общие сведения

Боль у детей с ВИЧ/СПИДом имеет сложную патофизиологию и ассоциируется со снижением качества жизни и повышением смертности (87). Устранение и облегчение боли с использованием при необходимости анальгетиков и седативных препаратов — важнейший аспект медицинской помощи каждому ВИЧ-инфицированному ребенку.

Несмотря на успехи в лечении ВИЧ-инфекции у детей, на поздних стадиях болезни болевой синдром может вызывать осложнения и ухудшать качество жизни. Поскольку при ВИЧ-инфекции боль нередко имеет сложную природу, желательно, чтобы в лечении боли участвовали разные специалисты, включая анестезиолога, специалиста по лечению боли, социальных работников, медсестер и других.

Смертность среди пациентов, которые испытывают боль, в пять раз выше, чем среди пациентов, которые боли не испытывают. Кроме того, боль ассоциируется с более низким процентным содержанием лимфоцитов CD4 и более тяжелой иммуносупрессией (88).

2. Методы лечения боли

Лечение боли у ВИЧ-инфицированного ребенка должно включать медикаментозные и немедикаментозные методы. К последним относятся:

- методы релаксации и поведенческие методы;
- правильная организация распорядка: установленное время для сна и отдыха, медицинских манипуляций, процедур, игр, прослушивания музыки;
- осторожное обращение во время манипуляций, придание удобного положения;
- поддержка питания, достаточный прием жидкости, возмещение потерь электролитов;
- оптимизация перфузии и оксигенации тканей;
- чрескожная электростимуляция, легкий массаж, гидромассаж, физиотерапия;
- электро- или акупунктура, выполняемая специалистом, имеющим опыт работы с ВИЧ-инфицированными пациентами (88, 89).

VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

В каждом медицинском учреждении необходимо на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число детей <18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями;
- число детей <18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и прошедших тестирование методом ПЦР;
- число детей <18 месяцев с установленной ВИЧ-инфекцией;
- число детей ≥18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями;
- число детей ≥18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и прошедших только серологическое исследование на ВИЧ;
- число ВИЧ-инфицированных детей ≥18 месяцев, у которых диагноз поставлен на основании только серологических исследований;
- число наблюдающихся ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), у которых есть показания к ВААРТ;
- число наблюдающихся ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), которые получают схему ВААРТ первого ряда;
- число наблюдающихся ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), которые перешли на схему ВААРТ второго ряда;
- число ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), которые прервали ВААРТ, с указанием причин (смерть, побочные эффекты, неявка, недоступность АРВ-препаратов и т. д.);
- число умерших ВИЧ-инфицированных детей, получавших ВААРТ, с указанием причин смерти (ВИЧ-инфекция, другие причины, например несчастный случай и т.д.);
- число ВИЧ-инфицированных детей, умерших в течение 12 месяцев от начала ВААРТ;
- число умерших среди всех ВИЧ-инфицированных детей с указанием причины смерти (ВИЧ-инфекция, другие причины, например несчастный случай и т.д.).

Приложение 1. Пересмотренная клиническая классификация ВОЗ ВИЧ-инфекции у детей

Пересмотренная клиническая классификация ВОЗ ВИЧ-инфекции у детей

(Версия для Европейского региона для детей <15 лет с подтвержденной лабораторно ВИЧ-инфекцией: выявление антител у детей ≥ 18 месяцев, выявление ДНК, РНК или антигена p24 у детей <18 месяцев)

Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

- Гепатоспленомегалия
- Зудящая папулезная сыпь
- Контагиозный моллюск с обширными высыпаниями
- Онихомикозы
- Рецидивирующие язвы во рту
- Линейная эритема десен
- Ангулярный хейлит
- Увеличение околоушных слюнных желез
- Опоясывающий лишай
- Бессимптомная лимфоидная интерстициальная пневмония
- Рецидивирующие или хронические инфекции дыхательных путей (средний отит, оторея, синусит)

Клиническая стадия 3

- Умеренные необъяснимые нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению
- Необъяснимая хроническая диарея (14 суток и более)
- Необъяснимая персистирующая лихорадка (перебегающая или постоянная, больше месяца)
- Кандидоз рта (у детей старше 2 месяцев)
- Волосатая лейкоплакия рта
- Острый некротизирующий язвенный гингивит или периодонтит
- Линейная гиперплазия десен
- Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония
- Обширные сливные кондиломы
- Гигантский обезображивающий контагиозный моллюск
- Хронические поражения легких, обусловленные ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы
- Клинически выраженная лимфоидная интерстициальная пневмония
- Необъяснимая анемия (гемоглобин < 8 г%) или нейтропения (< 500 /мкл)
- Необъяснимая тромбоцитопения ($< 50\ 000$ /мкл) длительностью более 1 месяца

Клиническая стадия 4

- Необъяснимая тяжелая кахексия или выраженные нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению
- Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, кроме пневмонии (например, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит)
- Хронический ВПГ-инфекция (герпес губ и полости рта или кожи длительностью более месяца)
- Внегочный туберкулез
- Саркома Капоши
- Кандидозный эзофагит
- Токсоплазменный энцефалит (кроме новорожденных)
- ВИЧ-энцефалопатия
- ЦМВ-инфекция (ретинит или инфекция внутренних органов, кроме печени, селезенки и лимфоузлов), развившаяся у ребенка старше 1 месяца
- Внегочный криптококкоз, например менингит
- Любой диссеминированный эндемичный микоз (например, внегочный гистоплазмоз, кокцидиоидоз, пенциллиоз)
- Криптоспоридиоз
- Изоспориаз

продолжение на следующей странице

- Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями
- Кандидоз трахеи, бронхов или легких
- Висцеральная герпес
- Приобретенный прямокишечный свищ, обусловленный ВИЧ-инфекцией
- Лимфома ЦНС или В-клеточная лимфома
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- ВИЧ-кардиомиопатия или ВИЧ-нефропатия^a
- Лейомиосаркома или другие ВИЧ-ассоциированные солидные опухоли

Источник: WHO Regional Office for Europe, 2005 (90).

^a ВОЗ уточняет информацию о частоте этих состояний и термины для их определения.

Приложение 2. Классификация ВОЗ ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей

Таблица 20. Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей				
Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита	Уровни лимфоцитов CD4 у детей разного возраста			
	≤ 11 месяцев (%)	12—35 месяцев (%)	36—59 месяцев (%)	≥ 5 лет ^a (в мкл)
Незначительный	>35	>30	>25	>500
Умеренный	30–35	25–30	20–25	350–499
Выраженный	25–29	20–24	15–19	200–349
Тяжелый	<25	<20	<15	<200 или <15%

^a Включая подростков и взрослых.

Источник: WHO, 2006 (30)

Приложение 3. Контрольная таблица оценки развития ребенка

Таблица 20. Основные навыки ¹⁰		
Возраст	Основные навыки	Возраст приобретения навыков
1 месяц	Лежа на животе, поднимает голову Отталкиваясь пятками от родительской руки, продвигается вперед Реагирует на звуки	
2 месяца	Держит голову по средней линии Лежа на животе, поднимается на руках Улыбается осознанно	
4 месяца	Переворачивается с живота на спину Смеется	
6 месяцев	Сидит без поддержки Лепечет	
9 месяцев	Встает, держась за опору Говорит «мама»	
12 месяцев	Ходит самостоятельно Произносит комбинации из двух слов	
18 месяцев	Может снять с себя часть одежды Рисует каракули Произносит комбинации из шести и более слов Бегаёт	
24 месяца	Умеет мыть руки Прыгает Составляет фразы	
36 месяцев	Пробует одеваться (надевает рубашку) Говорит понятным языком Может стоять на одной ноге	
48 месяцев	Самостоятельно одевается Рисует человека Осваивает связанную речь Прыгает на одной ноге	

¹⁰ *Источник:* адаптировано из Abrams E, El-Sadr W, Rabkin M (56)

Приложение 4. Дозы АРВ-препаратов

Площадь поверхности тела, диапазон (м ²)	Масса тела, диапазон (кг)	Абакавир		Диданозин (2 раза в сутки)				Эфавиренз		Ламивудин						
		Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)	Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)		Лекарственная форма	Доза (таблетки, капсулы)	Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)						
			Утро	Вечер		Утро	Вечер	Возраст от 3 лет и старше. ОДИН прием в сутки			Утро	Вечер				
0,30-0,34	5,0-5,9	20	мл/мл сироп	2 мл	2 мл	10	мл/мл суспензия	4 мл	4 мл		10	мл/мл раствор	3 мл	3 мл		
						25	или мг жеват. таблетка	2	2							
0,34-0,38	6,0-6,9	20	мл/мл сироп	3 мл	3 мл	10	мл/мл суспензия	5 мл	5 мл		10	мл/мл раствор	3 мл	3 мл		
						25	или мг жеват. таблетка	2	2							
0,38-0,40	7,0-7,9	20	мл/мл сироп	4 мл	4 мл	10	мл/мл суспензия	6 мл	6 мл		10	мл/мл раствор	4 мл	4 мл		
						25	или мг жеват. таблетка	2	2							
0,40-0,43	8,0-8,9	20	мл/мл сироп	4 мл	4 мл	10	мл/мл суспензия	6 мл	6 мл		10	мл/мл раствор	4 мл	4 мл		
						25	или мл/мл суспензия	2	2							
0,43-0,45	9,0-9,9	20	мл/мл сироп	4 мл	4 мл	10	мл/мл суспензия	6 мл	6 мл		10	мл/мл раствор	4 мл	4 мл		
						25	или мг жеват. таблетка	2	2							
0,45-0,49	10-10,9	20	мл/мл сироп	5 мл	5 мл	10	мл/мл суспензия	6 мл	6 мл	200	мг капсула	1	10	мл/мл раствор	5 мл	5 мл
						25	или мг жеват. таблетка	3	2							
0,49-0,53	11-11,9	20	мл/мл сироп	5 мл	5 мл	10	мл/мл суспензия	7 мл	7 мл	200	мг капсула	1	10	мл/мл раствор	5 мл	5 мл
			или мг таблетка	0,5	0,5	25	или мг жеват. таблетка	3	3							
0,53-0,58	12-13,9	20	мл/мл сироп	6 мл	6 мл	10	мл/мл суспензия	7 мл	7 мл	200	мг капсула	1	150	мг таблетка	0,5	0,5
			или мг таблетка	0,5	0,5	25	или мг жеват. таблетка	3	3							
0,58-0,70	14-16,9	300	мг таблетка	0,5	0,5	10	мл/мл суспензия	8 мл	8 мл	200	мг капсула	1	150	мг таблетка	0,5	0,5
						25	или мг жеват. таблетка	4	3	50	+	+				
0,70-0,80	17-19,9	300	мг таблетка	0,5	0,5	10	мл/мл суспензия	9 мл	9 мл	200	мг капсула	1	150	мг таблетка	0,5	0,5
						25	или мг жеват. таблетка	4	4	50	+	+				
0,80-0,95	20-24,9	300	мг таблетка	1	0,5	25	мл/мл суспензия	5	5	200	мг капсула	1	150	мг таблетка	1	0,5
										100	+	+				
0,95-1,10	25-29,9	300	мг таблетка	1	1	25	мл/мл суспензия	5	5	200	мг капсула	1	150	мг таблетка	1	1
										100	+	+				
										50	+	+				
1,10-1,20	30-34,9	300	мг таблетка	1	1	25	мл/мл суспензия	5	5	200	мг капсула	2	150	мг таблетка	1	1
	35-39,9					25	мл/мл суспензия	5	5	200	мг капсула	2				
	40 и выше									200	мг капсула	3				
										600	или мг таблетка	1				

Библиография

1. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). *HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm, accessed 24 July 2006).
2. Fischer A et al. Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42(1):16–20.
3. Nesheim S et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32(2):192–195.
4. Rouet F et al. Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children. *Pediatrics*, 2003, 112(4):e289.
5. Pineau F et al. Reliable diagnosis of neonatal HIV-1 infection by real time PCR in Congo. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004* (Abstract No. 900).
6. Rouet F et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43(6):2709–2717.
7. Rouzioux C et al. Is early diagnosis of HIV infection feasible in resource-limited settings? *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005* (Abstract No. 107).
8. Schupbach J et al. HIV-1 p24 antigen is a significant inverse correlate of CD4 T-cell change in patients with suppressed viremia under long-term antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(3):292–299.
9. Sherman GG, Stevens G, Stevens WS. Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23(2):173–176.
10. Zijenah LS et al. Signal-boosted qualitative ultrasensitive p24 antigen assay for diagnosis of subtype C HIV-1 infection in infants under the age of 2 years. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 39(4):391–394.
11. Sherman GG et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infancy in low resource settings. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005; 24(11):993-7.
12. Dunn DT et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS*, 1995, 9(9):F7–11.
13. Bryson YJ et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *The New England Journal of Medicine*, 1992, 327(17):1246–1247.
14. Benjamin DK Jr. Integration of statistical theory and practical clinical expertise. Polymerase chain reaction testing of the HIV-exposed infant. *Minerva Pediatrica*, 2002, 54(2):105–111.
15. Moodley D et al. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1995, 14(10):850–852.
16. *Management of a child with a serious infection or malnutrition: guidelines for the care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, WHO, 2000.
17. *Management of serious malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva, WHO, 1998.
18. *Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation*. Geneva, WHO, 2003.
19. Miller TL. Nutritional aspects of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17(Suppl. 1):S130–S140.
20. *Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia*, 2nd ed. Geneva, WHO, 1997.
21. Coutsoydis A et al. The effects of vitamin A supplementation on the morbidity of children born to HIV-infected women. *American Journal of Public Health*, 1995, 85(8):1076–1081.
22. Sfawzi WW et al. A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18(2):127–133.

23. Van Dyke RB et al. Reported adherence as a determinant of response to HAART in children who have HIV-infection. *Pediatrics*, 2002, 109:e61.
24. De Martino M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*, 2000, 284:190–197.
25. Phase IIB trial to evaluate the efficacy of oral nevirapine and the efficacy of oral AZT in infants born to HIV-infected mothers in Uganda for prevention of vertical HIV transmission (Version 2.0). (HIVNET 012) HIVNET/HPTN Group, 14 May 2003 Seattle, Washington, USA (http://www.hptn.org/Web%20Documents/HIVNET_Protocols/HIVNET_012.pdf)
26. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving to antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study *Lancet* 2003; 362:1605-11.
27. Use of total lymphocyte count for informing when to start antiretroviral therapy in HIV-infected children: a meta-analysis of longitudinal data. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. *Lancet* 2005; 366:1868-74.
28. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study (web site). London, Medical Research Council Clinical Trials Unit, 2006 (<http://www.hppmcs.org>, accessed 8 June 2006).
29. Sharland M et al. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, British HIV Association, 5(S2):61–86, 2004 (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelin.pdf>, accessed 30 May 2006).
30. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access: recommendation of a public health approach*: 2006. Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOPaediatric.pdf>, accessed 19 February 2007).
31. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study; risk calculator (web site). London, Medical Research Council Clinical Trials Unit, 2006 (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hppmcs/calcProb.htm>, accessed 28 December 2006).
32. Penta 5, PENTA Trials (web site). London, Paediatric European Network for the treatment of AIDS (PENTA), 2006 (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm>, accessed 23 February 2007).
33. Gibb DM, et al. Evolution of antiretroviral phenotypic and genotypic drug resistance in antiretroviral naïve HIV-1 infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine or abacavir/zidovudine, with or without nelfinavir (the PENTA 5 trial). *Antiviral Therapy* 2002; 7(4): 293-303 (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/p5avt02.pdf> accessed on 23 February 2007).
34. Ramos JT et al. Prevalence of lipodystrophy and hyperlipidemia in a large cohort of HIV-infected children, *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* Boston 2005; (Abstract No. 775) (<http://www.aegis.org/conferences/croi/2005/775.html>, accessed on 28 December 2006).
35. BHIVA Writing Committee, Gazzard B et al. Draft BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006) for consultation. (<http://www.bhiva.org/guidelines/2006/hiv/hivfs06.html>, accessed on 28 December 2006).
36. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatric Drugs*, 2004, 6(3):147–159.
37. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850–1861.
38. Staszewski S et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs. indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, 285(9):1155–1163.
39. Eshleman SH et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS*, 2001, 15(15):1951–1957.
40. Mandelbrot L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285(16):2083–2093.
41. Bulterys M et al. Combination antiretroviral therapy in African nursing mothers and drug exposure in their infants: new pharmacokinetic and virologic findings. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(5):709–712.
42. Shapiro RL et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(5):720–727.

43. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of, and adherence to, highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18(8):682–689.
44. Farley J et al. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report and appointment keeping. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(2):211–218.
45. Gibb DM et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22(1):56–62.
46. Saitoh A et al. An MDR1-3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. *AIDS*, 2005, 19(4):371–380.
47. Machado DM et al. Analysis of HIV-type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (HAART). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2005, 47(1):1–5.
48. Lindsey JC et al. Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 182(5):1385–1393.
49. Hirsch HH et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(8):1159–1166.
50. Jevtovic DJ et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 2005, 6(2):140–143.
51. Shelburne SA et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, 19(4):399–406.
52. Puthanakit T. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2006, 25(1):53–58.
53. Tangsinmankong N et al. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 113(4):742–746.
54. Nuttall JJ et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23(7):683–685.
55. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 57(2):167–170.
56. Abrams E, El-Sadr W, Rabkin M. The Pediatric Clinical Manual. *The International Center for AIDS Programs*. Columbia University Mailman School of Public Health New York, September 2004 (http://www.columbia-icap.org/clinicalunit/pdf/cm/Pediatric_Clinical_Manual.pdf, accessed 28 December 2006).
57. Chase C et al. Early Cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 2000, 106(2):e25.
58. The European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics* 2003, 111(1): e52-e60.
59. Chakraborty R, Shingadia D. *Treating Opportunistic Infections In HIV-Infected Children Guidelines for the Children's HIV Association (CHIVA)* (web site). London, Children's HIV Association (CHIVA), September 2006 (<http://www.bhiva.org/chiva/protocols/supportdocs/CHIVA-presubmissionAug06.pdf>, accessed 23 February 2007).
60. Dunn A-M, Tizer K, Cervia JS. Rifabutin-associated uveitis in a pediatric patient. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1995, 14:246–247.
61. Chintu C et al. Cotrimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2004, 364:1865–1867.
62. Graham SM et al. Clinical presentation and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in Malawian children. *The Lancet*, 2000, 355:369–373.
63. Riordan A. The child with HIV and respiratory illness. British HIV Association, 2005 (<http://www.bhiva.org/chiva/protocols/respiratory.html>, accessed 22 May 2006).

64. *Report of a WHO expert consultation on cotrimoxazole prophylaxis in HIV infection*. Geneva, WHO, 2005 (WHO Technical Report Series; <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ctxprophylaxismeeting.pdf>, accessed 24 May 2006).
65. *Guidelines for cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections in children, adolescents and adults in resource limited settings: recommendations for a public health approach*. Geneva, WHO, in press.
66. Renold C et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine*, 1992; 71 (4): 224-39.
67. Mitchell CD et al. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1990; 9: 512-8.
68. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 2858-2888.
69. Post MJ et al. Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome: spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. *American Journal of Roentgenol* 1985; 145(5): 929-40.
70. Levy RM et al. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1990 3(5): 461-71.
71. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Imaging of solitary lesions in AIDS. *J Neurosurg* 1991; 74(6): 1029.
72. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 1998; 27(5):1291-4.
73. Gottfredsson M et al. Association of plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA and oropharyngeal *Candida* colonization. *Journal of Infectious Diseases*, 1999; 180 (2): 534-7.
74. Fichtenbaum CJ et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2000; 30(5):749-56.
75. Muller FM, Groll AH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus. *European Journal of Pediatrics*, 1999, 158:187-199.
76. Walsh TJ et al. Fungemia in children infected with the human immunodeficiency virus: new epidemiologic patterns, emerging pathogens and improved outcome with antifungal therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:900-906.
77. Nigro G et al. Rapid progression of HIV disease in children with cytomegalovirus anaemia. *AIDS*, 1996, 10:1127-1133.
78. Martin DF et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346:1119-1126.
79. Leibovitz E et al. Chronic varicella-zoster in a child infected with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature. *Cutis*, 1992; 49:27-31.
80. von Seidlein L et al.. Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Pediatrics*, 1996; 128(1): 52-7.
81. Silliman CC et al. Unsuspected varicella-zoster virus encephalitis in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Pediatrics*, 1993; 123:418-22.
82. CDC. Guidelines for the prevention of opportunistic infections among HIV-infected persons—recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. *Morbidity and mortality weekly report*, 2002; 51(No. RR-8). MMWR. Available at: <http://AIDSInfo.nih.gov>.
83. Whitley R, Kimberlin D, Roizman B. *Herpes simplex viruses*. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:541-553.
84. Kimberlin DW et al. Natural history of neonatal *Herpes simplex* virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*, 2001, 108:223-229.
85. Kimberlin DW et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal *Herpes simplex* virus disease. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 174:1162-1167.
86. Hilgartner MW et al. The effect of plasma human immunodeficiency virus RNA and CD4+ T lymphocytes on growth and measurements of hemophilic boys and adolescents. *Pediatrics*, 2001, 107(4): E56.

87. Gaughan DM et al. Avascular necrosis of the hip (Leggs-Calve-Perthes Disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG study 219. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 638; <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/638.htm>, accessed 13 June 2006).
88. Schwartz L, Houck CS. Pain management for children with HIV/AIDS. In: Nedeljkovic, SS, ed. *Pain management, anesthesia, and HIV/AIDS*. New York, Elsevier Science Health, 2002.
89. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*. Boston, Butterworth Heinemann, 2005 (<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>, accessed 18 June 2006).
90. *Report of the technical consultation on clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (<http://www.euro.who.int/document/E87956.pdf>, accessed 19 December 2006).



ЕВРОПА

12 Иммунизация людей, живущих с ВИЧ, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Введение.....	489
II. Общие принципы иммунизации ЛЖВ	490
III. Использование вакцин и иммуноглобулинов	491
1. Живые аттенуированные вакцины.....	491
1.1. Вакцина БЦЖ.....	491
1.2. Вакцина против холеры (CVD 103-HgR).....	492
1.3. Вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи	492
1.4. Оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ).....	493
1.5. Ротавирусная вакцина.....	494
1.6. Брюшнотифозная вакцина (Ty21a).....	494
1.7. Вакцина против вируса ветряной оспы	494
1.8. Вакцина против желтой лихорадки	495
2. Убитые или инактивированные вакцины.....	495
2.1. Вакцина против холеры (WC/rBs).....	495
2.2. Вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка.....	496
2.3. Вакцина против <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	496
2.4. Вакцина против гепатита А.....	496
2.5. Вакцина против гепатита В.....	497
2.5.1. Рекомендованная схема вакцинации против гепатита В у ВИЧ-инфицированных.....	498
2.5.2. Иммунный ответ на вакцину против гепатита В	498
2.5.3. Рекомендации по наблюдению после вакцинации против гепатита В у ВИЧ-инфицированных	499
2.6. Противогриппозная вакцина	499
2.7. Менингококковая вакцина	499
2.8. Пневмококковая вакцина	500
2.8.1. Пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ).....	500
2.8.2. Пневмококковая конъюгированная вакцина.....	501
2.9. Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ).....	501
2.10. Антирабическая вакцина.....	501
2.11. Вакцина против клещевого энцефалита	502
2.12. Брюшнотифозная субъединичная вакцина (Vi-полисахаридная).....	503
2.13. Другие инактивированные вакцины.....	503
3. Использование иммуноглобулинов.....	504
3.1. Иммуноглобулин против гепатита В (ГВИг).....	504
3.2. Нормальный человеческий иммуноглобулин (НЧИг)	505
3.2.1. Гепатит А.....	505
3.2.2. Корь.....	505
3.3. Антирабический человеческий иммуноглобулин (АРЧИг)	505
3.4. Противостолбнячный иммуноглобулин (ПСИг)	506
3.5. Иммуноглобулин против вируса ветряной оспы.....	506
Приложение 1. Краткий обзор рекомендаций по иммунизации пациентов с иммунодефицитом, обусловленным ВИЧ/СПИДом	507
Приложение 2. Классификация ВОЗ ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей	509

Приложение 3. Вакцинация против бешенства	510
Приложение 4. Словарь	511
Библиография.....	512

I. Введение

Этот протокол создан на основе глобальных рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по иммунизации людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с учетом эпидемиологической ситуации в Европе и приоритетов программы иммунизации Европейского регионального бюро ВОЗ. Рекомендации этого протокола по применению БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена), оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), комбинированных вакцин, содержащих противокоревую вакцину (включая вакцину против кори, эпидемического паротита и краснухи), отличаются от глобальных рекомендаций. Кроме того, протокол содержит дополнительные рекомендации по применению вакцин и иммуноглобулинов, не включенных в национальные программы иммунизации.

Протокол создан в основном для врачей, занимающихся лечением ВИЧ/СПИДа. Предлагается использовать его как основу для разработки национальных рекомендаций, учитывающих местную эпидемиологическую ситуацию.

II. Общие принципы иммунизации ЛЖВ

ВИЧ-инфекция приводит к прогрессирующему разрушению иммунной системы, поэтому требует внимания тот факт, что применение некоторых вакцин у ВИЧ-инфицированных пациентов может сопровождаться тяжелыми побочными эффектами.

Поскольку ни один из иммунобиологических препаратов не может быть полностью безопасным, основой общих рекомендаций по иммунизации детей и взрослых являются:

- характеристики иммунобиологических препаратов;
- научные знания, лежащие в основе принципов активной и пассивной иммунизации;
- эпидемиология той или иной инфекции;
- риск и польза, касающиеся достижения оптимального уровня защиты от той или иной инфекции.

Пока риск и польза иммунизации при ВИЧ-инфекции не изучены в специальных исследованиях, некоторые вакцины следует применять у ЛЖВ с осторожностью (после оценки соотношения риска и пользы экспертами по проблемам клинической и профилактической медицины) или не применять вообще.

Термины «вакцинация» и «иммунизация» часто используют как синонимы для обозначения «активной иммунизации». Вакцинация подразумевает введение в организм человека иммунобиологического агента (вакцины или анатоксина) с целью формирования специфического иммунитета. «Иммунизация» – более широкое понятие, означающее процесс индукции или обеспечения специфического иммунитета искусственным путем, и может быть активной или пассивной.

Ниже приведены общие принципы вакцинации ЛЖВ.

- Убитые (или инактивированные) вакцины безопасны для людей с иммуносупрессией, поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам их можно назначать так же, как людям, не инфицированным ВИЧ.
- Живые вирусные или бактериальные вакцины (БЦЖ, ОПВ и брюшнотифозная вакцина, а также вакцины против вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая и желтой лихорадки) могут быть опасны для ВИЧ-инфицированных пациентов, поэтому их назначают только после оценки соотношения риска и пользы с учетом стадии ВИЧ-инфекции и тяжести иммуносупрессии.

Более подробная информация и рекомендации по применению вакцины иммуноглобулинов представлены в разделе III, а краткие рекомендации по иммунизации ЛЖВ – в Приложении 1.

III. Использование вакцин и иммуноглобулинов

При планировании иммунизации ЛЖВ против инфекционных заболеваний, которые можно предупредить с помощью вакцинации, необходимо учитывать общие аспекты, связанные с иммуногенностью вакцин.

- Хотя способность к формированию эффективного клеточного и гуморального иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных новорожденных начинает снижаться сразу после рождения, тем не менее в течение первых 2 лет жизни у большинства детей эта способность сохраняется. Исследования иммуногенности вакцин, которые используются в программах иммунизации,¹ продемонстрировали удовлетворительную частоту сероконверсии на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Каждая вакцина характеризуется собственной частотой сероконверсии; некоторые данные об этом представлены ниже. Однако по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития СПИДа, доля тех, у кого происходит сероконверсия в ответ на вакцинацию, снижается (1).
- У ВИЧ-инфицированных детей и взрослых с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции достигается только субоптимальный иммунологический ответ на вакцинацию (1–5). По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции снижается ответ как на живые, так и на инактивированные вакцины (1). Однако ответ пациентов с ВИЧ-инфекцией на более высокие дозы вакцин и персистенция поствакцинальных антител систематически не изучались. Хотя у ВИЧ-инфицированных пациентов можно рассмотреть использование более высоких доз вакцин и более частую ревакцинацию, пока четких рекомендаций на этот счет нет.

При оценке безопасности² и эффективности конкретных вакцин и иммуноглобулинов необходимо учитывать эпидемиологию той или иной инфекции и тяжесть иммуносупрессии у пациента.

Тяжесть иммуносупрессии определяет врач на основании классификации клинических стадий, предложенной ВОЗ,³ и/или с учетом возрастных норм в отношении числа и процентного содержания CD4 (см. Приложение 2).

1. Живые аттенуированные вакцины

1.1. Вакцина БЦЖ

Вакцина БЦЖ защищает детей моложе 2 лет от диссеминированных и тяжелых форм туберкулеза (ТБ), например туберкулезного менингита или милиарного ТБ. БЦЖ мало влияет или вообще не влияет на заболеваемость взрослых ТБ легких.

Неизвестно, влияет ли ВИЧ-инфекция на эффективность БЦЖ у детей. Имеются данные, что после вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей реже наблюдается вираж туберкулиновой пробы (положительный результат после отрицательного) (6). Однако клиническое значение этого явления неизвестно. Имеются сообщения о местных осложнениях и диссеминированном поствакцинальном туберкулезе, развивавшихся у ВИЧ-инфицированных детей

¹ БЦЖ, вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС), ОПВ, вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК), вакцина против гепатита В, вакцина против *Haemophilus influenzae type B*.

² Следует отметить, что информации о безопасности применения некоторых вакцин у ЛЖВ недостаточно. В связи с этим всем странам рекомендуется сообщать о всех наблюдаемых побочных эффектах иммунизации в местные органы фармацевтического надзора или в централизованную систему сбора информации о побочном действии вакцин. При этом следует иметь в виду, что у ЛЖВ некоторые осложнения, связанные с иммунизацией, могут наблюдаться через длительный промежуток времени после ее проведения.

³ См. Приложение 2 к Протоколу 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» и Приложение 1 к Протоколу 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей».

спустя годы после вакцинации БЦЖ. Однако в проспективных исследованиях, посвященных вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных ВИЧ младенцев, различий в частоте осложнений не было выявлено (6). Необходимо более тщательное наблюдение за побочными эффектами вакцинации в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции; при этом особое внимание необходимо уделять дифференциальной диагностике поствакцинального ТБ и ТБ, не связанного с вакцинацией (7).

До тех пор, пока исследования не позволят точно определить риск и пользу вакцинации БЦЖ для ВИЧ-инфицированных детей, ее применение должно ограничиваться только теми детьми, у которых отсутствуют симптомы ВИЧ-инфекции (в связи с риском диссеминированного поствакцинального ТБ) и существует высокий риск заражения ТБ, что, в свою очередь, определяется распространенностью ТБ в данной местности⁴ (8, 9). Там, где риск высокий, потенциальная польза от вакцинации БЦЖ превышает возможные недостатки.

Рекомендации

- В регионах, где заболеваемость ТБ низкая,⁵ ВИЧ-инфицированным детям, независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции и тяжести иммунодефицита, вакцинацию БЦЖ не проводят. В остальных регионах вакцинацию проводят ВИЧ-инфицированным детям, у которых отсутствуют клинические проявления ВИЧ-инфекции. При наличии симптомов ВИЧ-инфекции БЦЖ противопоказана.
- Вакцинацию БЦЖ не рекомендуется проводить подросткам и взрослым, в том числе ВИЧ-инфицированным, поскольку это мало влияет или вообще не влияет на заболеваемость ТБ легких (6).
- Химиопрофилактика ТБ настоятельно рекомендуется ЛЖВ при подозрении на инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* и риске развития ТБ (подробнее см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»).

1.2. Вакцина против холеры (CVD 103-HgR)

Рекомендации

- Живая аттенуированная пероральная вакцина против холеры (на основе штамма CVD 103-HgR) противопоказана лицам, инфицированным ВИЧ, из-за недостатка данных о ее безопасности (11).
- У ВИЧ-инфицированных рекомендуется использовать убитую (инактивированную) вакцину против холеры (WC/rBs) (см. раздел III.2.1 ниже).

1.3. Вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи

У ВИЧ-инфицированных детей, не имеющих симптомов или имеющих слабо выраженные признаки иммуносупрессии, КПК, а также другие комбинированные вакцины, содержащие противокоревую вакцину, должны применяться так же, как и у детей, не инфицированных ВИЧ. Важно помнить, что иммуногенность противокоревой вакцины снижается, если она вводится в течение 6 месяцев после применения нормального человеческого иммуноглобулина (НЧГ).

Хотя тяжелых и необычных побочных действий при применении вакцины против КПК и других комбинированных вакцин, содержащих противокоревую вакцину, у ВИЧ-инфицированных не описано (1), их использование у ЛЖВ с тяжелой иммуносупрессией не рекомендуется прежде всего по следующим причинам:

⁴ Следует отметить, что даже в странах с общими низкими показателями распространенности ТБ, она может быть высокой среди определенных групп населения. Это следует учитывать при разработке программ иммунизации на уровне регионов.

⁵ В Европейском регионе ВОЗ к странам с низкой заболеваемостью относятся страны, в которых общая частота зарегистрированных случаев ТБ составляет <20 на 100 000 населения (10).

- сообщалось о случае пневмонии, развившейся после вакцинации против кори у пациента с тяжелой иммуносупрессией, вызванной ВИЧ-инфекцией (12);
- имеются данные о снижении иммунного ответа на противокоревую вакцину при тяжелой иммуносупрессии (13);
- подтверждена связь между поствакцинальной коревой инфекцией и последовавшей за ней смертью, по крайней мере, у 6 пациентов с тяжелой иммуносупрессией (14).

Рекомендации

- Вакцина против КПК и другие комбинированные вакцины, содержащие противокоревую вакцину, противопоказаны ВИЧ-инфицированным детям и взрослым с тяжелой иммуносупрессией. Показателем тяжелой иммуносупрессии у взрослых и детей в возрасте ≥ 5 лет является число лимфоцитов CD4 < 200 /мкл; показатели тяжелой иммуносупрессии у детей моложе 5 лет представлены в Приложении 2 (15–17).
- Вакцина против КПК и другие комбинированные вакцины, содержащие противокоревую вакцину, вводятся ВИЧ-инфицированным пациентам с бессимптомной или слабо выраженной иммуносупрессией в соответствии с общенациональным календарем вакцинации.
- При высоком риске заражения корью детям в возрасте 6–11 месяцев рекомендуется однократное введение дополнительной дозы противокоревой моновакцины. Затем, в возрасте 12 месяцев и старше по стандартной схеме вводится первая доза вакцины против КПК или другой комбинированной вакцины, содержащей противокоревую вакцину (интервал между введением моновакцины и комбинированной вакцины должен составлять как минимум 1 месяц).
- Пациенты с симптоматической ВИЧ-инфекцией при риске заражения корью, независимо от того, вакцинированы они против кори или нет, должны получать НЧIg (более подробная информация о НЧIg содержится в разделе III.3.2 ниже).
- Вакцинация против кори показана здоровым, не имеющим иммунитета против кори лицам, близко контактирующим с людьми, у которых наблюдается иммуносупрессия (включая ЛЖВ).

1.4. ОПВ

Хотя у ВИЧ-инфицированных детей без клинических проявлений ВИЧ-инфекции может применяться живая ОПВ (1, 18), имеются данные, свидетельствующие о том, что при врожденном иммунодефиците введение ОПВ может вызывать тяжелое прогрессирующее поражение нервной системы (паралитическая форма поствакцинального полиомиелита) (19–22). В связи с этим, всем ВИЧ-инфицированным детям, независимо от наличия или отсутствия симптомов ВИЧ-инфекции, рекомендуется инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ) (подробнее об ИПВ см. в разделе III.2.9 ниже).

Кроме того, лица, иммунизированные ОПВ, могут на протяжении месяца выделять вирус с окружающей среду, поэтому необходимо ограничивать контакты между ними и ВИЧ-инфицированными. Если кому-либо из членов семьи или тесно контактирующих⁶ с ЛЖВ лиц (независимо от их предшествовавшего иммунизационного статуса) по неосмотрительности введена живая ОПВ, необходимо избегать тесных контактов между ними и ВИЧ-инфицированным в течение приблизительно 1 месяца после вакцинации (период наиболее активного выделения вакцинного штамма вируса).

Рекомендация

- Живую ОПВ нельзя вводить ЛЖВ (как детям, так и взрослым), независимо от степени иммунодефицита, а также членам их семей и лицам, близко контактирующим с ними.

⁶ Близким контактом считается контакт, сопряженный с риском фекально-оральной передачи вакцинного штамма вируса полиомиелита.

1.5. Ротавирусная вакцина

Рекомендация

- Ротавирусную вакцину нельзя использовать у детей с ВИЧ-инфекцией (независимо от степени иммунодефицита) до получения научных доказательств безопасности и иммуногенности этой вакцины для таких детей.

1.6. Брюшнотифозная вакцина (Ty21a)

Хотя живую аттенуированную брюшнотифозную вакцину (штамм Ty21a) можно не опасаясь использовать у бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов при содержании лимфоцитов CD4 >200/мкл, теоретически более безопасной альтернативой является парентеральная инактивированная брюшнотифозная вакцина (23).

Рекомендация

- Живую брюшнотифозную вакцину не следует назначать ЛЖВ (ни детям, ни взрослым), независимо выраженности иммунодефицита.

1.7. Вакцина против вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая (вирус варицелла-зостер)

Хотя в проведенном недавно небольшом исследовании не выявлено серьезных побочных эффектов после введения вакцины против вируса варицелла-зостер (ВВЗ) 10 ВИЧ-инфицированным детям (24), эта вакцина противопоказана при среднетяжелой и тяжелой недостаточности клеточного иммунитета, обусловленной ВИЧ-инфекцией [включая синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)]. Однако ВИЧ-инфицированные дети, не имеющие симптомов или имеющие слабо выраженные симптомы ВИЧ-инфекции, при числе лимфоцитов CD4 $\geq 25\%$ от общего числа лимфоцитов должны получить первую дозу вакцины в возрасте 12–15 месяцев или старше, а вторую – через 4–8 недель после первой. Из-за риска диссеминации вакцина против ВВЗ противопоказана ВИЧ-инфицированным детям, у которых число лимфоцитов CD4 <25% от общего числа лимфоцитов (23).

Восприимчивые к заражению ВВЗ (не имеющие иммунитета) ВИЧ-инфицированные дети и взрослые не должны контактировать с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем. Восприимчивыми считаются лица, у которых в анамнезе нет указаний на перенесенную ветрянную оспу (первичная инфекция); лица, у которых наблюдаются эпизоды опоясывающего лишая (рецидивирующая инфекция); и лица, у которых отсутствуют антитела к ВВЗ.

Вакцинация против ВВЗ показана восприимчивым контактам ЛЖВ (членам семьи или домохозяйств, особенно детям), если у них в анамнезе нет указаний на перенесенную ветрянную оспу, и они не инфицированы ВИЧ; это позволит предупредить возможную передачу ВВЗ их ВИЧ-инфицированным близким, которые могут не иметь иммунитета против этой инфекции (14).

Рекомендации

- Вакцину против ВВЗ не назначают ВИЧ-инфицированным взрослым, независимо от тяжести иммунодефицита, и ВИЧ-инфицированным детям с признаками среднетяжелой и тяжелой иммуносупрессии.
- Вакцинацию против ВВЗ проводят только ВИЧ-инфицированным детям, у которых нет клинических проявлений ВИЧ-инфекции или они слабо выражены (число лимфоцитов CD4 $\geq 25\%$ от общего числа лимфоцитов).
- Вакцинация против ВВЗ необходима членам семьи ЛЖВ, не имеющим иммунитета против ветряной оспы и опоясывающего лишая, для предупреждения возможной передачи ВВЗ их ВИЧ-инфицированным близким.

1.8. Вакцина против желтой лихорадки

Теоретически, вакцина против желтой лихорадки может вызвать у ЛЖВ энцефалит, поэтому у них она не применяется. Желтая лихорадка распространена в 33 странах экваториальной Африки и 11 странах Южной Америки. Если поездка в одну из таких стран необходима, ВИЧ-инфицированному пациенту нужно рассказать о риске заражения, проинструктировать, как избежать укусов комаров, и выдать документ о наличии медицинских противопоказаний к вакцинации против желтой лихорадки. В некоторых клиниках, специализирующихся на консультировании путешественников, решают вопрос о вакцинации ВИЧ-инфицированных индивидуально, в зависимости от числа лимфоцитов CD4.

Людям, которые знают, что они инфицированы ВИЧ и не могут избежать вероятного контакта с вирусом желтой лихорадки, предлагают сделать вакцинацию. Необходимо следить за возможными побочными эффектами у получивших вакцину. Поскольку у ВИЧ-инфицированных вакцина против желтой лихорадки может быть менее эффективна, перед поездкой можно определить титр нейтрализующих антител. Вакцину против желтой лихорадки безопасно вводить не имеющим противопоказаний к ее применению членам семьи пациента с иммунодефицитом (25).

Рекомендация

- Вакцину против желтой лихорадки назначают ВИЧ-инфицированным детям и взрослым, независимо от тяжести иммунодефицита, только если польза от вакцинации превышает риск.

2. Убитые или инактивированные вакцины

Убитые или инактивированные вакцины не представляют опасности для пациентов с иммуносупрессией, поэтому их можно назначать ЛЖВ так же, как не инфицированным ВИЧ (17). Часто у людей с иммуносупрессией иммунный ответ на антигены инактивированных вакцин хуже, чем у людей с нормальным иммунитетом. В связи с этим при иммунодефиците могут требоваться более высокие дозы вакцин или их более частое введение, хотя даже эти меры не могут гарантировать достаточную напряженность поствакцинального иммунитета.

2.1. Вакцина против холеры (WC/rBs)

Показано, что вакцина, содержащая убитые цельные клетки *Vibrio cholerae* O1 в сочетании с рекомбинантной субъединицей В холерного токсина (WC/rBs), безопасна даже для беременных и кормящих женщин, и ВИЧ-инфицированные пациенты хорошо ее переносят.

Пероральный прием двух доз вакцины с интервалом 10–14 суток обеспечивал защиту у 86% привитых. В среднем, вакцина обеспечивает защиту от холеры в 50–60% случаев в течение как минимум 3 лет.

На сегодняшний день нет публикаций, специально посвященных эффективности вакцины WC/rBs у ВИЧ-инфицированных, однако в проведенном недавно в Мозамбике исследовании получены обнадеживающие результаты при вакцинации группы лиц, 25% которой составляли лица с ВИЧ-инфекцией. Длительность иммунитета у ЛЖВ неизвестна. Предположительно, у ВИЧ-инфицированных взрослых с числом лимфоцитов CD4 <100/мкл поствакцинальный иммунитет будет слабым, но если число лимфоцитов CD4 >100/мкл, после введения второй дозы вакцины напряженность иммунитета может повыситься (26). Эти наблюдения указывают на потенциальные преимущества использования этой вакцины у пациентов с ранними и среднетяжелыми стадиями ВИЧ-инфекции (27).

Рекомендации

- Вакцинация ВИЧ-инфицированных целесообразна при необходимости поездок в страны с неблагоприятной по холере ситуацией или при наличии других факторов риска (длительное пребывание в таких странах, потребление сырой воды, а также сырых или не прошедших достаточной термической обработки морепродуктов, проживание в антисанитарных условиях в местности с высокой заболеваемостью холерой).
- Из-за низкой эффективности и кратковременности защитного действия старую вакцину для парентерального введения (содержащую инактивированные фенолом цельные клетки *Vibrio cholerae* O1) использовать не рекомендуется, хотя в ряде стран она еще производится (28).

2.2. Вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС, бесклеточная АКДС, АДС для детей и для взрослых, СА)⁷

- У ВИЧ-инфицированных детей, независимо от тяжести иммунодефицита, вакцинация с использованием АКДС (и АДС для детей), а также бесклеточной АКДС (для ревакцинации или для первой серии прививок) проводится по тому же графику и в тех же дозах, как и у детей без ВИЧ-инфекции.
- ВИЧ-инфицированным взрослым, независимо от тяжести иммуносупрессии, назначают АДС для взрослых и СА. Вакцинацию проводят так же, как взрослым, не инфицированным ВИЧ (25).
- Там, где отсутствуют программы по обмену шприцев и игл, особое внимание необходимо уделять вакцинации с помощью СА и АДС для профилактики столбняка среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН).

2.3. Вакцина против *Haemophilus influenzae* типа b

Как правило, дети старше 2 лет не нуждаются в вакцинации против инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), поскольку с возрастом заболеваемость этой инфекцией снижается (11). У некоторых людей Hib может вызывать системную инфекцию. Точно путь попадания возбудителя в кровь неизвестен, однако, предшествующая вирусная или микоплазменная инфекция верхних дыхательных путей является предрасполагающим фактором. Hib с кровью распространяется по организму, попадая в разные органы, в том числе в мозговые оболочки. Из-за иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых повышен риск системной Hib-инфекции и, следовательно, они нуждаются в вакцинации.

Перед принятием решения о проведении вакцинации необходимо оценить риск Hib-инфекции и преимущества вакцинации у каждого конкретного пациента. В ряде мест заболеваемость Hib-инфекцией среди ВИЧ-инфицированных взрослых может быть выше, чем среди не инфицированных ВИЧ (29, 30).

Рекомендации

- У ранее не вакцинированных против Hib ВИЧ-инфицированных старше 2 лет повышен риск системной инфекции, вызванной этим возбудителем, поэтому они должны получить хотя бы 1 дозу вакцины.
- Детей с иммунодефицитом вакцинируют теми же дозами вакцины и в соответствии с календарем прививок для здоровых детей.

2.4. Вакцина против гепатита А

Риск развития симптоматической инфекции, вызванной вирусом гепатита А (ВГА), напрямую зависит от возраста. У детей до 6 лет заболевание протекает обычно бессимптомно, в

⁷ АКДС: дифтерийно-столбнячный анатоксин + коклюшная вакцина; бесклеточная АКДС: дифтерийно-столбнячный анатоксин + бесклеточная коклюшная вакцина; АДС для детей и взрослых: дифтерийно-столбнячный анатоксин для применения у детей или у взрослых; СА: столбнячный анатоксин.

то время как у взрослых чаще наблюдается клинически выраженная инфекция. Инфекция, вызванная ВГА, оставляет после себя пожизненный иммунитет. В районах с низкой распространенностью обычно отмечают отдельные случаи инфекции в группах риска или вспышки, охватывающие небольшое число лиц. Большинство проживающих в районах с высокой распространенностью гепатита А переносят бессимптомную инфекцию в детстве. В странах с низкой и средней распространенностью чаще встречаются случаи гепатита А у взрослых, а само заболевание представляет серьезную медицинскую и экономическую проблему.

Вакцина против гепатита А характеризуется высокой иммуногенностью. В течение 4 недель после введения одной дозы вакцины более чем у 95% взрослых образуются защитные антитела. Более 97% детей и подростков становятся серопозитивными в течение месяца после введения первой дозы. По данным клинических испытаний, после введения 2 доз вакцины у всех вакцинированных формируется напряженный иммунитет. В связи с этим определение титра антител после вакцинации против гепатита А нецелесообразно. Лабораторные методы, достаточно чувствительные, чтобы определять низкие титры поствакцинальных антител к ВГА, не одобрены для широкого применения с диагностической целью (14).

Данных о длительности сохранения антител после вакцинации против гепатита А и иммунологической памяти нет, поскольку современные вакцины применяются меньше 12 лет. Будущие исследования позволят определить необходимость ревакцинации (31).

Рекомендации

Вакцинацию против гепатита А (одна доза и затем ревакцинация через 6–12 месяцев) рекомендуют лицам, у которых повышен риск ВГА-инфекции и ее осложнений, независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции и иммунодефицита. К ним относятся:

- пациенты с хроническими заболеваниями печени;⁸
- мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ);
- потребители наркотиков;⁹
- лица с нарушениями свертывания крови;
- представители профессий, сопряженных с риском заражения гепатитом А (сотрудники лабораторий);
- лица в возрасте ≥ 1 года из эндемичных по гепатиту А стран, планирующие поездки в страны со средней или высокой распространенностью этой инфекции.¹⁰

2.5. Вакцина против гепатита В

Хотя данных о продолжительности поствакцинального иммунитета у ВИЧ-инфицированных детей нет, результаты исследований детей без ВИЧ-инфекции показали, что титры поствакцинальных антител со временем снижаются (14). Тем не менее иммунологическая память как у детей, так и у взрослых, сохраняется в течение более 15 лет. При нормальном иммунитете проводить ревакцинацию и серологические исследования ни у взрослых, ни у детей нет необходимости. Исключения составляют дети, рожденные носительницами поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). После введения 3-й дозы вакцины у них определяют HBsAg и антитела к нему. Если титр антител к HBsAg < 10 мМЕ/мл, необходимо повторить полный курс вакцинации (3 дозы). Определять антитела к ядерному антигену вируса гепатита

⁸ У лиц с хроническими заболеваниями печени, не имеющих иммунитета к гепатиту А, повышен риск молниеносного гепатита А. ВИЧ-инфицированные пациенты с подтвержденным хроническим гепатитом С или с гепатитом В должны быть вакцинированы против гепатита А (14).

⁹ ВГА присутствует в крови пациентов в начале заболевания и в редких случаях передается при переливании крови. Антисанитарные условия жизни и несоблюдение личной гигиены повышают риск инфицирования ВГА у потребителей наркотиков (14, 23, 32).

¹⁰ Вакцинацию проводят за 2–4 недели до поездки. К странам со средней и высокой распространенностью гепатита А относят все страны, кроме Канады, США, стран Западной Европы, Скандинавских стран, Японии, Новой Зеландии и Австралии (33).

В (HBsAg) нецелесообразно, так как пассивно приобретенные материнские антитела могут определяться у ребенка до 2-летнего возраста. Вопрос о ревакцинации через более продолжительные интервалы времени будет решен после получения дополнительных данных.¹¹

Рекомендации

- Вакцинацию против инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) рекомендуют взрослым, у которых повышен риск этой инфекции, независимо от наличия ВИЧ-инфекции и иммунодефицита. К ним относятся:
 - MSM;
 - гетеросексуалы с большим числом половых партнеров;
 - пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП);
 - работники коммерческого секса;
 - половые партнеры и члены семей носителей ВГВ;
 - ПИН;
 - заключенные, независимо от пола;
 - пациенты, находящиеся на гемодиализе (несмотря на то что вакцинация против гепатита В у таких пациентов менее эффективна, ее рекомендуется проводить всем не имеющим иммунитета против гепатита В пациентам, находящимся на гемодиализе);
 - медицинские работники.¹²
- Вакцинацию против гепатита В следует проводить всем новорожденным, детям и подросткам до 18 лет, независимо от наличия ВИЧ-инфекции и иммунного статуса. Существуют разные схемы вакцинации, включающие и не включающие новорожденных, однако эффективность всех схем примерно одинакова.

2.5.1. Рекомендованная схема вакцинации против гепатита В для ВИЧ-инфицированных

Вакцинация показана всем ВИЧ-инфицированным, у которых отсутствуют серологические маркеры гепатита В (HBsAg).

- Если число лимфоцитов CD4 >500/мкл, вакцинацию начинают со стандартной дозы (20 мкг, 0-, 1-, 2- и 12-й месяц или 0-, 1- и 6-й месяц).
- Доза вакцины для детей составляет 10 мкг.
- Если число лимфоцитов CD4 200–500/мкл, вакцинацию проводят по интенсивной схеме (20 мкг, 0-, 1-, 2- и 12-й месяц) (34).
- Пациентам, не отвечающим на 1-й курс вакцинации, вводят дополнительные дозы вакцины или проводят полный курс вакцинации, используя дозу 40 мкг.
- Если число лимфоцитов CD4 <200/мкл и ВИЧ-инфицированный не получает антиретровирусную терапию (АРТ), сначала начинают АРТ. Вакцинацию откладывают до тех пор, пока не будет отмечено клинически значимого восстановления иммунитета. Предпочтительно, чтобы число лимфоцитов CD4 было >200/мкл.

2.5.2. Иммунный ответ на вакцину против гепатита В

- Иммунный ответ на вакцину против гепатита В зависит от числа лимфоцитов CD4 во время вакцинации и может ухудшаться, если этот показатель <500/мкл.
- После завершения курса вакцинации антитела в достаточном титре определяются у 87% ВИЧ-инфицированных, у которых число лимфоцитов CD4 составляет >500/мкл, и только

¹¹ В настоящее время ревакцинация показана только пациентам, находящимся на гемодиализе. У них ежегодно определяют титр антител к HBsAg. Ревакцинацию проводят, если титр антител становится <10 мМЕ/мл.

¹² Риск заражения наиболее высок во время обучения, поэтому вакцинацию рекомендуют проводить во время пребывания будущих врачей, стоматологов, медицинских сестер, лаборантов и представителей других медицинских профессий в соответствующих учебных заведениях (14).

у 33% ВИЧ-инфицированных, у которых число лимфоцитов CD4 составляет 200–500/мкл (35).

- Сочетание ВИЧ- и ВГС-инфекции снижает эффективность вакцины против гепатита В. Титр поствакцинальных антител после введения 3-й дозы вакцины в этом случае ниже, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ.

2.5.3. Рекомендации по наблюдению после вакцинации против гепатита В у ВИЧ-инфицированных

- Титр антител к HBsAg определяют через 4 недели после завершения вакцинации. Если титр <10 мМЕ/мл, показана бустерная вакцинация (ревакцинация) - введение 1–3 дополнительных доз. Однако иммуногенность более высоких доз вакцины неизвестна, поэтому дать точные рекомендации по этому вопросу пока нельзя (15).
- Если сероконверсия после вакцинации не произошла и сохраняется риск гепатита В, ежегодно определяют серологические маркеры гепатита В (HBsAg и антитела к HBcAg).
- Если после введения 6 доз вакцины антитела к HBsAg отсутствуют, необходимо провести тест на наличие HBsAg.
- При выявлении HBsAg проводят соответствующее консультирование.
- Если вакцинация неэффективна и HBsAg в сыворотке отсутствует, следует считать, что ВИЧ-инфицированный восприимчив к заражению ВГВ. В этом случае проводят консультирование по предупреждению заражения и подчеркивают необходимость профилактического введения иммуноглобулина против ВГВ после любого вероятного контакта с HBsAg-инфицированной кровью (парентерального или сексуального).

2.6. Противогриппозная вакцина¹³

Грипп на фоне иммунодефицита характеризуется тяжелым течением и сопряжен с риском серьезных осложнений. У многих пациентов с иммунодефицитом вакцинация может обеспечить достаточный уровень защитных антител (36).

Рекомендации

- Хотя данные о частоте и тяжести гриппа у ЛЖВ немногочисленны (37), вакцинацию против гриппа рекомендуется проводить всем ВИЧ-инфицированным ежегодно, перед сезонной вспышкой этой инфекции.
- На поздних стадиях ВИЧ-инфекции уровень антител в ответ на введение противогриппозной вакцины может быть низким, однако не доказано, что введение таким пациентам дополнительных доз вакцины приводит к усилению иммунного ответа (38).

2.7. Менингококковая вакцина

Рекомендация

- Иммунизацию менингококковой вакциной, содержащей соответствующие серотипы менингококка,¹⁴ рекомендуется проводить всем лицам, планирующим поездку в страны, эндемичные по менингококковой инфекции, независимо от их ВИЧ-статуса (32), а также лицам из групп риска, в частности, пациентам с дефицитом конечных компонентов системы комплемента и с анатомической или функциональной аспленией (39).

¹³ Поскольку живая противогриппозная вакцина ЛЖВ противопоказана, у них следует использовать инактивированную противогриппозную вакцину.

¹⁴ Следует применять вакцину против тех серотипов менингококков, которые распространены в данной местности. Менингококки серогрупп А, В и С встречаются повсеместно, менингококки серогруппы Y обнаруживаются в некоторых районах США. Вспышки инфекции в так называемом «африканском менингитном поясе», простирающемся от Сенегала до Эфиопии, вызывают менингококки серогруппы А. Менингококки серогруппы W125 встречаются в Саудовской Аравии, серогруппы С – в Западной Европе.

2.8. Пневмококковая вакцина

Выпускается два типа пневмококковых вакцин: полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ) и конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ). Вакцинацию рекомендуется проводить пациентам с хроническими заболеваниями, при которых повышен риск пневмококковой инфекции и ее осложнений, в частности с заболеваниями, сопровождающиеся иммуносупрессией, включая ВИЧ-инфекцию (40).

2.8.1. Пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ)

Более чем у 80% не инфицированных ВИЧ здоровых взрослых через 2–3 недели после введения ППВ определяются антитела к соответствующим антигенам *Streptococcus pneumoniae*. В достаточном титре они сохраняются в течение, по крайней мере, 5 лет, однако при некоторых заболеваниях, в том числе при ВИЧ-инфекции, исчезают быстрее.

Рекомендации

- Одну дозу ППВ должны получать в плановом порядке, независимо от наличия ВИЧ-инфекции и иммунного статуса:
 - лица старше 65 лет;
 - пациенты старше 2 лет¹⁵ с сохраненным иммунитетом, страдающие хроническими заболеваниями (заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы, сахарный диабет, алкоголизм, цирроз печени, ликворея);
 - лицам с иммунодефицитом (включая ЛЖВ)¹⁶ в том числе ЛЖВ старше 2 лет, у которых имеется риск развития заболеваний, вызванных пневмококками.
- ППВ рекомендуется ВИЧ-инфицированным взрослым, у которых число лимфоцитов CD4 >200/мкл и состояние стабильное на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ)..
- У пациентов с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл вопрос о вакцинации может рассматриваться, если у них повышен риск пневмококковой инфекции; однако вакцинация может быть менее эффективной из-за сниженного иммунного ответа. После начала ВААРТ и восстановления функции иммунной системы (число лимфоцитов CD4 >200/мкл), необходимо провести ревакцинацию.
- При отсутствии данных об иммунном статусе в отношении пневмококков вакцинация показана ВИЧ-инфицированным лицам, а также лицам с иммунодефицитом другой этиологии (в том числе пациентам, длительно получающие системные кортикостероиды) (41).
- Лицам моложе 65 лет с нормальным иммунитетом в плановом порядке проводить ревакцинацию не рекомендуется.
- Вторую дозу ППВ должны получать лица 65 лет и старше, если они получали ППВ более 5 лет назад и на момент вакцинации были моложе 65 лет. ЛЖВ, а также пациенты с иммунодефицитом другой этиологии из групп наибольшего риска пневмококковой инфекции должны получить вторую дозу через 5 лет.
- Ревакцинация также рекомендуется детям, которые были вакцинированы в возрасте 2 лет и старше, входящих в группу наивысшего риска тяжелых инфекций заболеваний или страдающих заболеваниями, при которых титр антител к *Streptococcus pneumoniae* может быстро снижаться. Вторую дозу вакцины вводят через 3–5 лет после первой или в любые сроки спустя 5 лет.

¹⁵ У детей до 2 лет иммуногенность полисахаридных антигенов большинства серотипов *Streptococcus pneumoniae*, как правило, низкая.

¹⁶ К ним относятся (кроме ЛЖВ) пациенты с функциональной и анатомической аспленией (вследствие заболевания или хирургического удаления), лимфогранулематозом, лимфомами, миеломной болезнью, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, а также пациенты с другими состояниями, сопровождающимися иммуносупрессией (например, перенесшие трансплантацию органов).

2.8.2. Пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ)

ПКВ обладает иммуногенностью у детей, в том числе у тех, кто инфицирован ВИЧ, независимо от клинических проявлений ВИЧ-инфекции. После введения 4 доз этой вакцины почти у всех здоровых младенцев определяются антитела ко всем серотипам *Streptococcus pneumoniae*, присутствующим в вакцине.¹⁷

Рекомендации

- Грудных младенцев вакцинируют обычно в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Ревакцинацию рекомендуется проводить в возрасте 12–15 месяцев.
- Не получавшим вакцину детям 7–11 месяцев, в том числе ВИЧ-инфицированным, необходимо ввести 2 дозы ПКВ с интервалом 6–8 недель, а затем 3-ю дозу в возрасте 12–15 месяцев.
- Не получавшие вакцину дети 12–23 месяцев должны получить 2 дозы ПКВ с интервалом 6–8 недель.
- Не получавшие вакцину здоровые дети 24–59 месяцев должны получить 1 дозу ПКВ.
- Дети 24–59 месяцев с ВИЧ-инфекцией, серповидноклеточной анемией, аспленией, хроническими заболеваниями или иммунодефицитом любой этиологии должны получить 2 дозы ПКВ с интервалом 6–8 недель. Для усиления бустерного эффекта через 6–8 недель после последней дозы ПКВ вводят 1 дозу ППВ.
- У детей старше 5 лет, независимо от ВИЧ-статуса, применение ПКВ в плановом порядке не рекомендуется.
- Ревакцинация после проведения соответствующей возрасту первичной серии ПКВ в настоящее время не рекомендуется.
- Дети, которые получили первичную вакцинацию ПКВ в возрасте 2 лет и старше, должны также получить 1 дозу ППВ через 6–8 недель после введения последней дозы ПКВ.

2.9. Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ)

Рекомендации

- Для предупреждения передачи вакцинного штамма вируса полиомиелита и/или его производных, ИПВ должна использоваться у следующей группы лиц, если им показана иммунизация против полиомиелита:
 - младенцы и дети, инфицированные ВИЧ, независимо от их иммунного статуса;
 - члены семьи и другие лица из ближнего окружения;
 - персонал, ухаживающий за ЛЖВ.
- Первичная серия ИПВ рекомендуется ВИЧ-инфицированным взрослым, не вакцинированным против полиомиелита, при высоком риске этой инфекции (например, при поездках в страны, эндемичные по полиомиелиту) (25).

2.10. Антирабическая вакцина

Используют два основных типа вакцины против бешенства: вакцина, полученная из головного мозга взрослых животных (вакцина Семпла) и современная вакцина на основе культуры клеток.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом иммунологический ответ может быть недостаточно эффективным, поскольку он определяется ответом нейтрализующих антител на G-белок и зависит от Т-лимфоцитов CD4.

Рекомендации

- Антирабические вакцины используют как для постконтактной профилактики бешенства, так и для профилактики этой инфекции до возможного контакта. Антирабические

¹⁷ На сегодняшний день информация об иммуногенности ПКВ у ЛЖВ ограничивается данными, полученными в Южной Африке и в небольших исследованиях, проведенных в США.

вакцины не противопоказаны ЛЖВ и назначаются им по обычным показаниям (см. Приложение 3).

- Если ВИЧ-инфицированному с иммунодефицитом показана профилактика бешенства после произошедшего контакта, обязательно в/м вводят и антирабическую вакцину, и антирабический иммуноглобулин, а затем определяют титр антител (см. также раздел III.3.3 ниже).
- Если после 4–5 доз вакцины, введенных в течение 4 недель, титр нейтрализующих антител ниже уровня 0,5 МЕ/мл, вводят дополнительные дозы антирабической вакцины (23), поскольку защитный титр антител против вируса бешенства должен составлять >0,5 МЕ/мл.

2.11. Вакцина против клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит, вызываемый арбовирусами, встречается во многих странах Европы, где обитают клещи-переносчики – Австрия, Германия, южные и центральные области Швеции, Венгрия, Франция (Эльзас), Швейцария, Норвегия, Дания, Польша, Хорватия, Албания, Эстония, Латвия, Литва, Чехия, Словакия и Россия, соответствуя резервуарам их распространения. Заболевание известно под разными названиями, в частности, весенне-летний, дальневосточный и центральноевропейский энцефалит (42).

В целом, риск для тех, кто посещает указанные страны, низкий. Заражение связано с пребыванием в теплое время года в эндемичной сельской и лесистой местности (туризм, охота, рыбалка, работа в сельском хозяйстве или в лесу). В группу риска входят лесничие, лесорубы, фермеры, военнослужащие, охотники, туристы и другие лица, по роду своих занятий находящиеся в лесистой местности.

Для профилактики до возможного контакта используется цельноклеточная инактивированная вакцина. Стандартная схема вакцинации: 2 дозы вакцины с интервалом 4–12 недель и еще одна доза через 9–12 месяцев. После введения 3 доз вакцины сероконверсия наблюдается у 85–100% взрослых с нормальным иммунитетом. Лицам из группы риска рекомендуется ревакцинация каждые 3 года. Ускоренные схемы¹⁸ вакцинации у здоровых лиц не уступают в эффективности обычным и удобны для иммунизации перед поездками. Эффективна ли ускоренная вакцинация у ЛЖВ – неизвестно.

Опубликованы результаты только двух исследований, посвященных изучению иммуногенности вакцины у ВИЧ-инфицированных. Эти исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных вакцина менее эффективна, чем у не инфицированных ВИЧ (особенно, если число лимфоцитов <500/мкл). Хотя схема вакцинации четырьмя дозами вакцины (0-, 1-, 2- и 9–12-й месяц) может улучшать показатели иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных, однако данные в поддержку такой стратегии пока ограничены (11).

Рекомендации

- Иммунизация может быть целесообразной у тех ВИЧ-инфицированных, которые собираются в эндемичные районы (отдыхать или работать) и планируют находиться в лесистой местности в конце весны и летом, когда клещи наиболее активны (особенно в местности с густым подлеском).
- Вакцинация также рекомендуется эмигрантам, которые отправляются в страны, эндемичные по клещевому энцефалиту.
- У ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 >400/мкл можно применять как стандартную, так и ускоренную схему вакцинации. У ВИЧ-инфицированных с числом лим-

¹⁸ Вакцина FSME Immun: 2 дозы с интервалом 14 суток (первичный курс) и третья доза через 9–12 месяцев; вакцина Encerig: 3 дозы в 0-, 7- и 21-й день (первичный курс) и четвертая доза через 12–18 месяцев.

фоцитов CD4 <400/мкл целесообразно проведение серологического исследования через месяц после введения второй дозы вакцины.

- При недостаточном титре антител следует ввести еще две дозы вакцины (одну сразу, вторую – через 9–12 месяцев).
- Если серологическое исследование невозможно, для улучшения иммунологического ответа следует использовать схему с 4 дозами вакцины (0, 1, 2 и 9–12 месяцев) (11).
- Рекомендации по ревакцинации ВИЧ-инфицированных такие же, как для лиц с нормальным иммунитетом.
- Поскольку при иммунодефиците вакцинация может быть менее эффективной, ВИЧ-инфицированным следует объяснить важность использования защитной одежды и репеллентов.

2.12. Брюшнотифозная субъединичная вакцина (Vi-полисахаридная)

У ВИЧ-инфицированных лиц повышен риск инфекций, вызванных *Salmonella spp.* Кроме того, иммуносупрессия предрасполагает к развитию бактериемии, устойчивости к антибиотикам, рецидивам и персистенции инфекции (11).

Убитая брюшнотифозная вакцина для парентерального введения (п/к или в/м), содержащая очищенный полисахарид Vi *Salmonella typhi*, при однократном использовании продемонстрировала умеренную (50–80%) эффективность (43). Вакцина обеспечивает защиту от инфекции через 7 суток после введения, иммунитет сохраняется не менее 2 лет. Лиц из группы риска рекомендуется ревакцинировать каждые 3 года.

Рекомендации

- Из-за низкой эффективности и высокой частоты побочных эффектов старая, инактивированная нагреванием цельноклеточная брюшнотифозная вакцина сегодня не рекомендуется к применению, хотя в ряде стран она еще производится (в основном по экономическим причинам) (43).
- Хотя иммунизация субъединичной брюшнотифозной вакциной перед зарубежными поездками не обязательна, она рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным перед выездом в страны, в которых повышен риск брюшного тифа, а также тем, кто будет тесно контактировать с носителем *Salmonella typhi*.
- Одну дозу вакцины следует ввести не менее чем за 2 недели до предполагаемого контакта.
- В группе риска рекомендуется проводить ревакцинацию каждые 3 года, а лицам с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл этот интервал можно сократить до 2 лет. Брюшнотифозная вакцина не обеспечивает 100% защиты, а у ЛЖВ иммунологический ответ может быть снижен.
- Путешественников следует предупреждать о необходимости соблюдения строгих правил предосторожности при употреблении воды и пищевых продуктов.

2.13. Другие инактивированные вакцины

Другие инактивированные вакцины, в том числе противочумная, сибиреязвенная, а также вакцина против японского энцефалита, не представляют опасности для ЛЖВ, независимо от их иммунного статуса.

Рекомендация

- Эти вакцины применяются у ЛЖВ так же, как и у людей, не инфицированных ВИЧ.

3. Использование иммуноглобулинов

3.1. Иммуноглобулин против гепатита В (ГВІg)

Используя ГВІg для постконтактной профилактики, можно добиться формирования временного иммунитета. ГВІg используют для пассивной иммунизации:

- новорожденных, матери которых являются носительницами HBsAg;
- лиц, имевших контакт с кровью или другими биологическими жидкостями носителя HBsAg (чрескожный контакт, контакт со слизистыми или половой);
- реципиентов печени.

Рекомендации

- Лица с иммунодефицитом, включая ЛЖВ, должны получать ГВІg по тем же показаниям и в тех дозах, что и лица с нормальным иммунитетом.
- Как правило, ГВІg должен использоваться как дополнение к вакцине против гепатита В. Все те, кому показано введение ГВІg, по определению относятся к группе высокого риска и, следовательно, они должны считаться кандидатами на одновременное проведения курса иммунизации вакциной против гепатита В.
- Введение ГВІg показано следующим категориям пациентов:
 - Недоношенным детям, рожденных носительницами HBsAg или женщинами, чей HBsAg-статус неизвестен; таким детям показано введение вакцины для профилактики гепатита В, и они могут получить ГВІg¹⁹ сразу же или через короткий промежуток времени после рождения.
 - Новорожденным, матери которых являются носительницами HBsAg (инъекцию ГВІg предпочтительно сделать в течение 12 часов после рождения и не в то место, куда вводилась вакцина).
 - HBsAg-отрицательным лицам, у которых отсутствует сероконверсия после введения вакцины против гепатита В. Эти пациенты нуждаются в консультировании по профилактике гепатита В и в пассивной иммунизации (введение ГВІg) при любом возможном парентеральном контакте с HBsAg-положительной кровью.
 - Восприимчивым к инфекции половым партнерам пациентов с острым гепатитом В (иммуноглобулин вводят в течение 14 суток после последнего полового контакта).²⁰
 - Не получавшим вакцину младенцам, если у матери или лиц, осуществляющих первичную помощь и уход, диагностирован острый гепатит В (в этих случаях вместе с ГВІg вводят 1-ю дозу вакцины против гепатита В).²¹
 - Членам семьи пациента с острым гепатитом В и лицам, которые могут контактировать с кровью инфицированного вирусом гепатита В человека (например, при использовании общей зубной щетки или бритвенного лезвия). В этих случаях вместе с ГВІg вводят 1-ю дозу вакцины против гепатита В.²²

¹⁹ Введение ГВІg незначительно повышает уровень защиты от перинатальной инфекции, достигнутый путем немедленной (в течение 24 часов после рождения) вакцинации против гепатита В (44).

²⁰ Если последний половой контакт был более 14 суток назад, показана вакцинация против гепатита В, хотя эффективность постконтактной профилактики в данной ситуации неизвестна. Введение ГВІg в этих случаях не рекомендуется.

²¹ ГВІg не назначают грудным детям, которым уже введена или в скором времени будет введена 2-я доза вакцины.

²² Также необходимо рассмотреть возможность вакцинации против гепатита В членов семьи/домохозяйства, не имеющих половых контактов с больным и не контактирующим с его кровью, особенно детям и подросткам.

3.2. Нормальный человеческий иммуноглобулин (НЧIg)

3.2.1. Гепатит А

Рекомендации

- Для профилактики гепатита А²³ у ВИЧ-инфицированных НЧIg назначают им в тех же дозах и по тем же показаниям, что и не инфицированным ВИЧ (25). Одновременное назначение НЧIg и вакцины против гепатита А не оказывает статистически значимого влияние на титр поствакцинальных антител (23).
- Введение НЧIg для профилактики гепатита А показано следующим категориям:
 - Лицам, направляющимся в районы с высокой распространенностью этой инфекции, у которых перед поездкой не прошло 4 недель после введения первой дозы вакцины (НЧIg вводится не в то место, куда была введена вакцина).
 - Детям до 1 года перед поездкой в районы с высокой распространенностью этой инфекции, поскольку вакцина против гепатита А не одобрена к применению у детей этого возраста (НЧIg вводится в дозе 0,02–0,06 мл/кг в зависимости от длительности предполагаемого пребывания).
 - Не вакцинированным против гепатита А лицам, подвергшимся риску заражения этой инфекцией (НЧIg необходимо ввести как можно раньше, но не позднее 2 недель после возможного контакта).
 - Лицам, близко контактирующим с больным гепатитом А.
 - Персоналу детского учреждения и детям, посещающим это учреждение, при выявлении в нем случая гепатита А.
 - Лицам, попавшим в ситуацию, когда возможен общий источник заражения (например, постоянным клиентам предприятия общественного питания, среди сотрудников которого выявлен гепатит А, если риск заражения оценивают как высокий).
- Лицам, получившим дозу вакцины против гепатита А по крайней мере за месяц до контакта, не требуется введение НЧIg.

3.2.2. Корь

Рекомендации

- У лиц с иммуносупрессией (включая ВИЧ-инфицированных) показано применение НЧIg для профилактики кори после контакта.
- У лиц с иммуносупрессией, которым противопоказана вакцинация против кори (включая детей до 1 года), при необходимости срочной защиты как можно раньше после контакта проводится пассивная иммунизация (НЧIg в/м, 0,5 мл/кг, максимальная доза 15 мл).
- ВИЧ-инфицированные пациенты с симптомами ВИЧ-инфекции должны получать НЧIg, вне зависимости от вакцинации против кори в анамнезе, поскольку у таких пациентов вакцина против кори может быть неэффективной, а течение кори – тяжелым.
- Пациентам с иммуносупрессией, получавшим НЧIg для профилактики кори, вакцинацию против кори проводят через 6 месяцев после его введения.

3.3. Антирабический человеческий иммуноглобулин (АРЧIg)

Рекомендации

- Пациенты с иммуносупрессией (в том числе ВИЧ-инфицированные) должны получать АРЧIg по тем же показаниям и в тех же дозах, что и лица с нормальным иммунитетом.
- АРЧIg показан при контактах категории III (единичные или множественные укусы или царапины с повреждением кожи, а также попадание слюны на слизистые) и вводится одновременно с 1-й дозой антирабической вакцины.

²³ Для профилактики гепатита А НЧIg следует вводить до или в течение 2 недель после возможного контакта. Более позднее введение НЧIg часто только ослабляет клинические проявления гепатита А.

- Вакцинированным ранее лицам, в крови которых определяются нейтрализующие антитела в титре не менее 0,5 МЕ/мл, введение АРЧІg не требуется. В этом случае достаточно с интервалом в 3 суток ввести в/м 2 дозы одной из современных антирабических вакцин на основе культур клеток.
- Если постконтактную профилактику проводят ВИЧ-инфицированному с признаками иммуносупрессии, АРЧІg вводят обязательно вместе с 1-й дозой антирабической вакцины.
- Кроме того, необходимо определить титр поствакцинальных антител (подробнее см. Приложение 3).

3.4. Противостолбнячный иммуноглобулин (ПСІg)

Рекомендации

- ПСІg применяют для лечения столбняка, а также для профилактики у не вакцинированных или неадекватно вакцинированных лиц, получивших ранения или при других обстоятельствах, связанных с высоким риском столбняка, вне зависимости от наличия ВИЧ-инфекции и иммунного статуса. ПСІg нейтрализует циркулирующий столбнячный токсин, не влияя на токсин, связанный с нервными клетками.
- Дозы ПСІg для ЛЖВ такие же, как для других пациентов.
- Для лечения столбняка детям и взрослым ПСІg назначают в/м однократно в дозе 3000–5000 ед.
- Показания к применению ПСІg:
 - обширные или загрязненные раны, если пациент получил меньше 3 доз СА или нет сведений о вакцинации против столбняка; ПСІg в этом случае вводят вместе с АДС для взрослых;²⁴
 - любые раны, кроме небольших и чистых, при наличии противопоказаний к введению столбнячного анатоксина;
 - симптомы, указывающие на столбняк.
- Если ПСІg недоступен, можно использовать нормальный иммуноглобулин для в/в введения, так как в нем содержатся антитела, нейтрализующие столбнячный токсин.

3.5. Иммуноглобулин против вируса ветряной оспы (ВЗІg)

ВЗІg применяют в основном для пассивной иммунизации новорожденных и не имеющих иммунитета пациентов с тяжелой иммуносупрессией (в том числе ЛЖВ) после тесного контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем. У пациентов с иммунодефицитом ВЗІg снижает риск заболевания и его осложнений. Побочные действия ВЗІg незначительны, но стоимость этого препарата высокая.

Рекомендации

- Для профилактики ветряной оспы ВИЧ-инфицированным детям и взрослым, не имеющим иммунитета (в анамнезе нет указаний на перенесенные ветряную оспу и опоясывающий лишай и отсутствуют антитела к ВВЗ), ВЗІg назначают не позднее чем через 96 часов после контакта.
- Введение ВЗІg рекомендуется в течение 96 часов после контакта всем ВИЧ-инфицированным беременным, не имеющим иммунитета к ВВЗ. Если применяют ацикловир для приема внутрь, необходимо провести исследование на антитела к ВВЗ. При их обнаружении препарат можно отменить (25).

²⁴ Первые дозы вакцины не создают иммунитета, а только примиряют клетки иммунной системы. ПСІg создает временный пассивный иммунитет до появления собственных токсиннейтрализующих антител в достаточном титре.

Приложение 1. Краткий обзор рекомендаций по иммунизации пациентов с иммунодефицитом, обусловленным ВИЧ/СПИДом^а

Таблица 1. КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИММУНИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ВИЧ/СПИДОМ			
Вакцина	Дети ^б	Взрослые	Иммунизация вне календаря прививок
АДС для взрослых/СА	Рекомендуется	Рекомендуется	—
АКДС/бесклеточная АКДС/АДС для детей	Рекомендуется	—	—
Антирабическая	—	—	По показаниям
Брюшнотифозная живая (Ty21a)	—	—	Противопоказана
Брюшнотифозная инактивированная	—	—	По показаниям
БЦЖ	Противопоказана/возможна ^в	—	Противопоказана
Менингококковая	—	—	По показаниям
Пневмококковая	—	—	По показаниям
Полиомиелитная живая	Противопоказана	—	—
Полиомиелитная инактивированная	Рекомендуется	—	—
Против <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	Рекомендуется	Возможна ^г	—
Против вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая	—	—	Противопоказана/возможна ^д
Против гепатита А	—	—	По показаниям
Против гепатита В	Рекомендуется	По показаниям	—
Против желтой лихорадки	—	—	Противопоказана
Против клещевого энцефалита	—	—	По показаниям
Против кори, эпидемического паротита и краснухи/против кори и краснухи/против кори/против краснухи	Рекомендуется/возможна ^е	Возможна ^е	—
Против холеры инактивированная (WC/rBs)	—	—	По показаниям
Против холеры живая (CVD 103-HgR)	—	—	Противопоказана
Противогриппозная ^ж	—	—	По показаниям
Противочумная	—	—	По показаниям
Ротавирусная	—	—	Противопоказана
Сибирязвенная	—	—	По показаниям

Рекомендуется: вакцинация либо рекомендуется в рамках календаря прививок, либо иммуносупрессия, вызванная ВИЧ-инфекцией, является показанием к ее применению.

По показаниям: тяжесть иммуносупрессии не является противопоказанием к вакцинации, которую проводят по показаниям.

Противопоказана: вызванная ВИЧ-инфекцией иммуносупрессия является абсолютным или относительным противопоказанием к использованию вакцины.

Возможна, следует рассмотреть: решение о применении вакцины принимают после индивидуальной оценки соотношения риска инфекции и вероятной эффективности вакцины.

— не применимо.

^a Схемы плановой и внеплановой иммунизации отличаются в разных странах.

^b Возрастные границы введения вакцины для детей и взрослых отличаются в зависимости от того, какая конкретно вакцина используется. Необходимо сверяться с национальной политикой иммунизации или учитывать набор вакцин, который вводится.

^c См. рекомендации по применению БЦЖ в разделе III.1.1.

^d См. рекомендации по применению вакцины против Hib в разделе III.2.3.

^e См. рекомендации по применению вакцины против вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая в разделе III.1.7.

^f См. рекомендации по применению вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи в разделе III.1.3.

* Живые противогриппозные вакцины противопоказаны. При необходимости используют только инактивированные вакцины.

Приложение 2. Классификация ВОЗ ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей

Таблица 2.		Классификация ВОЗ ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей			
Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита	Уровень лимфоцитов CD4 в зависимости от возраста				
	≤11 месяцев (%)	12–35 месяцев (%)	36–59 месяцев (%)	≥5 лет ^a (в мкл)	
Незначительный	>35	>30	>25	>500	
Умеренный	30–35	25–30	20–25	350–499	
Выраженный	25–29	20–24	15–19	200–349	
Тяжелый	<25	<20	<15	<200 или <15%	

^a Включая подростков и взрослых.

Источник: WHO, 2006 (16).

Приложение 3. Вакцинация против бешенства

При высоком риске заражения бешенством рекомендуют проводить профилактику до возможного контакта. Для этого можно использовать любую современную антирабическую вакцину, полученную из культур клеток. Традиционно профилактика до возможного контакта рекомендуется следующим лицам:

- сотрудникам лабораторий;
- ветеринарам;
- людям других профессий, часто контактирующим с животными;
- лесникам, которые часто контактируют с потенциально зараженными животными;
- лицам, которые посещают энзоотические очаги²⁵ бешенства и могут контактировать с больными животными.²⁶

Профилактику до возможного контакта проводят современными антирабическими вакцинами, полученными из культур клеток. Вакцину вводят в дозе 0,5–1 мл (доза зависит от выбранной вакцины) в/м 3 раза (0-, 7- и 28-й день).²⁷ Постконтактную профилактику современными антирабическими вакцинами, полученными из культур клеток (иногда дополненными антирабическим иммуноглобулином), планируют в зависимости от типа контакта с больным животным.²⁸ Для постконтактной профилактики вакцину вводят в дозе 0,5–1 мл (доза зависит от выбранной вакцины) в/м 4–5 раз в течение 4 недель. Лицам, получившим ранее полный курс пред- или постконтактной профилактики современными антирабическими вакцинами, достаточно ввести в/м 2 дозы одной из таких вакцин с интервалом в 3 суток. Антирабический иммуноглобулин в этом случае не назначают. Эти же правила применимы к ранее вакцинированным людям, у которых определяются нейтрализующие антитела к вирусу бешенства в титре не менее 0,5 МЕ/мл.

Антирабическая диплоидноклеточная вакцина считается золотым стандартом антирабических вакцин, полученных из культур клеток.²⁹ Согласно требованиям ВОЗ, 1 доза любой вакцины для в/м введения, полученной из культур клеток, должна содержать не менее 2,5 МЕ антигена. Несмотря на применение современных вакцин, постконтактная профилактика оказывается неэффективной примерно в 1 случае на 1 миллион. Тщательный анализ показал, что причинами неэффективности профилактики почти всегда являются тяжелые повреждения в области головы и шеи (или близко к этой области) и/или нарушение рекомендаций по ее проведению.

Полный курс постконтактной профилактики антирабическими вакцинами, полученными из головного мозга взрослых животных, состоит из 23 достаточно болезненных инъекций. Кроме того, эффективность этих вакцин ниже таковой вакцин, полученных из культур клеток. Очевидно, что антирабические вакцины, полученные из головного мозга взрослых животных, нельзя рекомендовать для профилактики бешенства до возможного контакта.

²⁵ В регионах, эндемичных по бешенству (Африка, Азия и Южная Америка), проживают более 2,5 млрд человек. По оценкам, ежегодно по крайней мере 50 000 человек умирают от бешенства и более 10 млн получают постконтактную профилактику. Особенно высок риск заражения у детей в возрасте 5–15 лет (23).

²⁶ При изучении возрастной заболеваемости бешенством показано, что она наиболее высока у детей, проживающих в развивающихся странах, в энзоотических очагах этой инфекции (23).

²⁷ Основные производители антирабических вакцин рекомендуют вводить еще 1 дозу вакцины через год. Для профилактики бешенства у лиц, постоянно подвергающихся риску заражения, ревакцинацию проводят каждые 5 лет. В идеале, ревакцинацию планируют в зависимости от титра поствакцинальных антител. Для профилактики инфекции достаточно >0,5 МЕ/мл.

²⁸ Типы контактов, сопряженных с риском заражения бешенством: категория I – дотрагивание до животного, кормление животного, ослонение кожи; категория II – небольшие царапины и укусы открытых участков тела без нарушения целостности кожи и кровотечения, ослонение поврежденной кожи; категория III – одиночные или множественные укусы или царапины с нарушением целостности кожи (трансдермальное повреждение), а также ослонение слизистых. При контактах I типа иммунопрофилактика не нужна, при контактах II типа немедленно начинают вакцинацию, при контактах III типа немедленно начинают вакцинацию, вводят антирабический иммуноглобулин и промывают все раны и царапины.

²⁹ Другие вакцины из культур клеток получают с использованием клеток Vero и куриных эмбрионов. Не обнаружено клинически значимых различий при оценке этих вакцин и диплоидноклеточной вакцины в исследованиях их иммуногенности в рамках пред- и постконтактной профилактики бешенства (23).

Приложение 4. Словарь

Активный иммунитет – обычно постоянный иммунитет, формируемый собственной иммунной системой. Один из путей приобретения активного иммунитета – переболеть какой-либо инфекцией. Как правило, у выздоровевших пациентов приобретенный иммунитет сохраняется на всю жизнь.

Анатоксин – бактериальный экзотоксин, потерявший токсичность в результате специальной обработки, но сохранивший иммуногенность.

Антигены – чужеродные вещества, которые стимулируют выработку антител иммунной системой. Антигены могут быть живыми (например, вирусы или бактерии) или инактивированными.

Антитела – белки, вырабатываемые иммунной системой в ответ на воздействие специфических антигенов и помогающие организму бороться с инфекциями и обезвреживать чужеродные вещества.

Антитоксин – препарат антител, полученный из сыворотки животных, иммунизированных определенным антигеном (например, противодифтерийный или противоботулинический антитоксин). Антитоксические сыворотки применяют как для создания пассивного иммунитета, так и для лечения; обычно они обладают постоянным действием.

Вакцина – суспензия живых (обычно аттенуированных) или инактивированных микробов (вирусов или бактерий) либо их фракций, вводимая с целью формирования активного специфического иммунитета и профилактики инфекционного заболевания и его осложнений. Некоторые вакцины содержат специфические антигены, например капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b или HBsAg, другие – более сложные, многочисленные и даже неизвестные антигены, например инактивированные *Bordetella pertussis* или живые аттенуированные вирусы. Введение вакцины обычно приводит к формированию иммунитета, аналогичного таковому после инфекционного заболевания, однако исключает само заболевание и риск его осложнений. Вакцинация обеспечивает также формирование иммунологической памяти.

Вакцинация – введение в организм человека иммунобиологического препарата (вакцины, анатоксина или иммуноглобулина) с целью формирования активного специфического иммунитета.

ВИЧ-инфицированный без клинических проявлений ВИЧ-инфекции – лицо, у которого подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции, но нет клинических симптомов и признаков инфекции; соответствует клинической стадии 1 по классификации ВОЗ (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», Приложение 2, и Протокол 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», Приложение 1).

ВИЧ-инфицированный с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции – лицо, у которого имеются симптомы и признаки ВИЧ-инфекции. Легкое, среднетяжелое и тяжелое течение соответствует 2, 3 и 4 клиническим стадиям ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», Приложение 2, и Протокол 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», Приложение 1).

Живая аттенуированная вакцина – вакцина, полученная при изменении дикого штамма возбудителя инфекции в лабораторных условиях. Полученный вакцинный штамм способен к размножению и обладает иммуногенностью, но обычно не вызывает заболевание.

Иммунизация – более широкий, чем вакцинация, термин. Он означает искусственное создание специфического иммунитета с помощью введения иммунобиологических препаратов. Иммунизация может быть активной и пассивной. *Активная иммунизация* – это образование антител или формирование

других иммунных реакций путем введения вакцин или анатоксинов. *Пассивная иммунизация* – формирование временного иммунитета за счет введения в организм антител в виде иммуноглобулинов или антитоксических сывороток.

Иммунитет – способность организма не реагировать на собственные и удалять чужеродные антигены. Эта способность обеспечивает защиту от инфекционных заболеваний, поскольку большинство микробов воспринимаются иммунной системой как чужеродные. На иммунитет против той или иной инфекции указывает наличие в организме антител к ее возбудителю. Иммунитет обычно высоко специфичен: он направлен против отдельного микроорганизма или группы близкородственных микроорганизмов. Приобретенный иммунитет может быть активным и пассивным.

Иммунная система – сложная система взаимодействующих между собой клеток, основная функция которых – выявление чужеродных веществ, или антигенов, и защита от инфекций, болезней и чужеродных веществ. В качестве защитной реакции иммунная система обеспечивает выработку антител.

Иммунный ответ – защитная реакция иммунной системы на антигены, в результате которой образуются белковые молекулы – антитела, или иммуноглобулины, (гуморальный иммунитет) и специфические клетки (клеточный иммунитет). Иммунный ответ направлен на удаление чужеродных антигенов из организма.

Имуноглобулин (Ig) – препарат (стерильный раствор), полученный из плазмы доноров и содержащий антитела. Также называется нормальный иммуноглобулин, сывороточный иммуноглобулин или гамма-глобулин (IgG). Нормальный иммуноглобулин применяют для пассивной иммунизации лиц, находившихся в тесном контакте с больными рядом инфекционных заболеваний. Препарат предназначен для в/м введения. Показан прежде всего для поддержания иммунитета у лиц с иммунодефицитом, а также профилактика кори и гепатита А. Введение IgG не повышает риск гепатита В, ВИЧ-инфекции и других инфекционных заболеваний.

Имуноглобулин для в/в введения – препарат, полученный из плазмы доноров и содержащий антитела, который можно вводить внутривенно. Применение нормального иммуноглобулина для в/в введения не повышает риск инфекционных заболеваний. Препарат используют для заместительной терапии при недостаточности гуморального иммунитета для лечения болезни Кавасаки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, гипогаммаглобулинемии у больных хроническим лимфолейкозом и в некоторых случаях при ВИЧ-инфекции.

Иммуносупрессия – недостаточность иммунитета в результате заболеваний (например, ВИЧ-инфекции, врожденного иммунодефицита, лейкозов, лимфом, диссеминированных солидных опухолей), применения лекарственных средств (например, алкилирующих средств, антиметаболитов) или лучевой терапии. Тяжесть иммуносупрессии (иммунодефицит) определяют по числу лимфоцитов CD4 или их доле от общего числа лимфоцитов.

Иммунологическая память – сохранение способности к иммунному ответу при повторном контакте с тем же антигеном спустя много лет. Она опосредуется циркулирующими в крови и присутствующими в костном мозге клетками памяти – В-лимфоцитами. Пролиферация этих клеток при повторном контакте с антигеном обеспечивает быстрый и интенсивный иммунный ответ.

Инактивированная вакцина – вакцина, состоящая из убитых вирусов или бактерий либо их фрагментов. Вакцины, состоящие из отдельных компонентов антигена, бывают белковыми и полисахаридными. К белковым вакцинам относят анатоксины (инактивированные бактериальные экзотоксины), субъединичные или расщепленные вакцины. Большинство полисахаридных вакцин состоят из очищенного полисахарида клеточной стенки бактерий. В конъюгированных полисахаридных вакцинах полиса-

харид химически связан с белком для повышения иммуногенности. Микробные антигены для вакцин можно получать также методами генной инженерии. Такие вакцины называют рекомбинантными.

Пассивный иммунитет – иммунитет, возникший в результате введения антител, полученных от животных или человека. Пассивная иммунизация обычно надежно защищает от инфекции, однако ее эффективность со временем (через несколько недель или месяцев) снижается.

Противопоказание – заболевание или состояние, значительно повышающие риск тяжелых побочных действий, которые могут серьезно угрожать здоровью. При наличии противопоказаний вакцины обычно не вводят.

Специфический иммуноглобулин – препарат, полученный из плазмы доноров с высокими титрами антител к определенному антигену (например, антирабический и противостолбнячный иммуноглобулины, а также иммуноглобулины против гепатита В и инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы/опоясывающего лишая). Как и в случае нормального иммуноглобулина и нормального иммуноглобулина для в/в введения, применение специфических иммуноглобулинов не повышает риск инфекционных заболеваний.

Библиография

1. Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1988, 6:588–595.
2. Opravil M et al. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised, HIV-infected patients. *Clinical and Experimental Immunology*, 1991, 84(2):185–189.
3. Borkowsky W et al. Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human immunodeficiency virus. *The Journal of Pediatrics*, 1987, 110:563–566.
4. Huang KL et al. Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA*, 1987, 257:2047–2050.
5. Klein RS et al. Responses to pneumococcal vaccine among asymptomatic heterosexual partners of persons with AIDS and intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1989, 160:826–831.
6. *TB/HIV: a clinical manual*, 2nd ed. Geneva, WHO, 2004.
7. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of BCG vaccination in immunocompromised individuals. *Weekly Epidemiological Record*, 2003, 32(8):283 (<http://www.who.int/wer/2003/en/wer7832.pdf>, accessed 25 June 2006).
8. United States Centers for Disease Control. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1985, 34:227–228.
9. Ninane J et al. Disseminated BCG in HIV infection. *Archives of Disease in Childhood*, 1988, 63:1268–1269.
10. Broekmans JF et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. *The European Respiratory Journal*, 2002, 19(4):765–775.
11. *British HIV Association immunization guidelines for HIV-infected adults*. London, British HIV Association, First edition April 2006. (<http://www.bhiva.org>, accessed 16 November 2006).
12. Centers for Disease Control. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR*, 1996, 45(28):603–606.
13. Palumbo P et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1992, 11(12):1008–1014.
14. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Washington, DC, Public Health Foundation, 2005.
15. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR: Recommendations and Reports*, 1992, 41(RR-17):1–19.
16. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach: 2006*. Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOpaediatric.pdf>, accessed 21 August 2006).
17. Atkinson WL et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR: Recommendations and Reports*, 2002, 51(RR-2):1–35.
18. EPI vaccines in HIV-infected individuals: the safety of EPI-recommended vaccines in HIV-infected individuals. Geneva, WHO, 2001 (<http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/HIV.shtml>, accessed 6 December 2004).
19. Sixbey JW. Routine immunization and the immunosuppressed child. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*, 1987, 2:79–114.
20. Wright PF et al. Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agammaglobulinemia. *The Journal of Pediatrics*, 1977, 91:408–412.
21. Wyatt HV. Poliomyelitis in hypogammaglobulinemics. *Journal of Infectious Diseases*, 1973, 128(6):802–806.
22. Davis LE et al. Chronic progressive poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient child. *The New England Journal of Medicine*, 1977, 297(5):241–245.

23. *Core information for the development of immunization policy: 2002 update: Expanded Programme on Immunization of the Department of Vaccines and Biologicals*. Geneva, WHO, 2003 (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www557.pdf>, accessed on 29 June 2006).
24. Armenian SH et al. Safety and immunogenicity of live varicella virus vaccine in children with human immunodeficiency virus type 1. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(4):368–370.
25. Centers for Disease Control. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immuno globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR: Recommended Reports*, 1993, 42(RR-4):1–18.
26. Lewis DJ et al. Immune response following oral administration of cholera toxin B subunit to HIV-1-infected UK and Kenyan subjects. *AIDS* 1994;8:779–785.
27. Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994, 344:1273–1276.
28. WHO. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 20 April 2001. No. 16, 2001, 76, 117–124. (<http://www.who.int/topics/cholera/vaccines/en/index.html>, accessed 21 September 2006).
29. Farly MM et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults: a prospective, population-based surveillance. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116:806–812.
30. Steinhart R et al. Invasive *Haemophilus influenzae* infections in men with HIV infection. *JAMA*, 1992, 268(23):3350–3352.
31. Van Damme P et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *The Lancet*, 2003, 362(9389): 1065–1071.
32. Frequently asked questions about hepatitis A. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2006 (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/faq.htm>, accessed on 22 June 2006).
33. Vaccine-preventable diseases, vaccines and vaccination. In: Nuttall I, ed. *International travel and health: situation as on 1 January 2005*. Geneva, WHO, 2005:103–104 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241580364_chap6.pdf accessed on 29 June 2006).
34. Tedaldi E et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38:1478–1484.
35. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients coinfecting with HIV and hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97:2928–2929.
36. Hodges GR et al. Response to influenza A vaccine among high-risk patients. *Southern Medical Journal*, 1979, 72(1):29–32.
37. Safrin S, Rush JD, Mill J. Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 1990, 98:33–37.
38. Gross PA et al. Influenza immunization in immunosuppressed children. *Journal of Pediatrics*, 1978, 92(1):30–35.
39. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Vaccine side-effects, adverse reactions, contraindications and precautions*. Atlanta, Centers for Disease Control, 1996.
40. Landesman SH, Schiffman G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk populations. *Reviews of Infectious Diseases*, 1981, 3(Suppl.):S184–S197.
41. Centers for Disease Control. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Recommended Reports*, 1997, 46(RR-08):1–24 (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4608.pdf> accessed 14 November 2006).
42. Requirements for tick-borne encephalitis vaccine (inactivated) 2. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. *WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-eighth report*. Geneva, WHO, 1999:44–63 (WHO Technical Report Series 889; http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/tick_encephalitis/WHO_TRS_889_A2.pdf, accessed 16 November 2006).
43. WHO. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 11 August 2000. No. 32, 2000, 75, 257–264. (<http://www.who.int/wer>, accessed 21 September 2006).
44. WHO position on the use of hepatitis B vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2004, 28(79):255–263 (<http://www.who.int/wer/2004/en/wer7928.pdf> accessed 25 June 2006).



ЕВРОПА

13 Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Основные принципы	521
II. Определения и общие сведения	522
1. Профессиональный контакт с ВИЧ.....	522
1.1. Определение	522
1.2. Риск заражения	522
1.3. Опасные биологические жидкости.....	522
1.4. Факторы, влияющие на риск инфицирования ВИЧ после профессионального контакта.....	523
2. Контакт с ВИЧ, не связанный с профессиональной деятельностью	523
2.1. Определение	523
2.2. Риск заражения	524
III. Оценка произошедшего контакта, обследование потенциального источника заражения и контактировавшего с ним.....	525
1. Оценка контакта	525
2. Обследование потенциального источника заражения	525
3. Обследование контактировавшего лица	526
3.1. Получение дополнительной информации в случае контакта, не связанного с профессиональной деятельностью	527
IV. Оказание помощи после случайного контакта с ВИЧ	528
1. Первая помощь.....	528
2. Консультирование контактировавших	528
3. Тактика при отсутствии показаний к ПКП	529
4. Время начала и продолжительность ПКП	530
5. Выбор АРВ-препаратов для ПКП	530
6. Схемы и АРВ-препараты для ПКП	531
6.1. Схемы из двух АРВ-препаратов	531
6.2. Схемы из трех АРВ-препаратов	531
6.3. Дозы АРВ-препаратов	531
6.4. АРВ-препараты, не рекомендуемые для ПКП.....	532
7. Наблюдение за контактировавшими	532
V. Профилактика профессиональных и внутрибольничных контактов.....	533
1. Стандартные меры предосторожности	533
2. Снижение риска профессиональных контактов в лечебных учреждениях	534
2.1. Основные меры профилактики и правила техники безопасности на рабочем месте.....	534
2.2. Защитные средства и оборудование.....	535
2.3. Технологические меры предосторожности	536
2.4. Индивидуальные средства защиты	536

IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях.....	538
Приложение 1. Информированное согласие: бланк для лица — потенциального источника заражения	539
Приложение 2. Информированное согласие: бланк для контактировавшего лица.....	541
Приложение 3. Примерный бланк регистрации профессионального контакта (конфиденциальная информация)	542
Приложение 4. Примерный бланк регистрации контакта, не связанного с профессиональной деятельностью (конфиденциальная информация).....	544
Приложение 5. Памятка по стандартным мерам предосторожности	546
Библиография.....	550

I. Основные принципы

В настоящее время существуют только два метода снижения риска развития ВИЧ-инфекции после контакта с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ): постконтактная профилактика (ПКП) и профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (см. Протокол 10, «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»).

- ПКП должна быть частью комплексной государственной программы по борьбе с ВИЧ/СПИДом, а также мероприятий по защите здоровья персонала и оказанию помощи жертвам сексуального насилия.
- ПКП должна предоставляться во всех медицинских учреждениях и использоваться в комплексе со стандартными мерами предосторожности, снижающими возможность опасных контактов с инфекционными агентами на рабочем месте.
- ПКП должна быть общедоступна. Право на нее имеют все, независимо от возраста, пола, сексуальной ориентации, гражданства, рода занятий или пребывания в заключении.
- Решение о проведении ПКП принимают на основании клинической оценки факторов риска.
- ПКП должна предоставляться:
 - при профессиональном контакте с ВИЧ или высокой вероятности такого контакта;
 - при случайном контакте, не связанном с профессиональной деятельностью, или высокой вероятности такого контакта, в том числе в лечебном учреждении.
- В отношении лиц, получающих ПКП должны соблюдаться права человека и врачебная тайна.
- Для выяснения обстоятельств контакта и проведения ПКП необходимо получить добровольное информированное согласие на проведение консультирования и тестирования на ВИЧ; при этом должны соблюдаться необходимые стандарты, независимо от того, по чьей инициативе – клиента или лица, предоставляющего услуги – проводится консультирование и тестирование. (Образцы бланков информированного согласия даны в Приложениях 1 и 2.)
- В особых случаях, когда обследуемый не в состоянии самостоятельно дать согласие на тестирование на ВИЧ (если, например, он находится в коме либо страдает психическим заболеванием, а также, если это ребенок), согласие может дать опекун или другое доверенное лицо в соответствии с национальным или региональным законодательством.

II. Определения и общие сведения

ПКП – это медицинская мера, направленная на предупреждение развития инфекции после вероятного контакта с патогенным микроорганизмом. В отношении ВИЧ ПКП означает предоставление широкого набора услуг для профилактики ВИЧ-инфекции после контакта с данным возбудителем. Эти услуги включают первую помощь, консультирование и оценку риска, тестирование на ВИЧ после получения информированного согласия и, в зависимости от степени оцененного риска, предоставление короткого курса (28 дней) антиретровирусной терапии (АРТ) с оказанием поддержки и последующим наблюдением.

1. Профессиональный контакт с ВИЧ

1.1. Определение

«Профессиональный контакт — это контакт с кровью или другими биологическими жидкостями вследствие попадания их под кожу, на слизистые или поврежденную кожу, произошедший при выполнении служебных обязанностей. Профессиональный контакт возможен у медицинских работников и у людей некоторых других профессий»¹ (1). Опасность заражения ВИЧ при выполнении служебных обязанностей представляют ранения загрязненными острыми инструментами (например, иглой), контакт через поврежденную кожу (трещины, ссадины) или слизистые.

1.2. Риск заражения

Риск заражения при профессиональном контакте зависит от формы контакта и количества опасного материала (2, 3).

- При ранении острым инструментом риск заражения составляет в среднем около 0,23%; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,00—0,46% (3).
- Риск заражения при контакте со слизистыми составляет в среднем около 0,09%; 95% ДИ 0,006—0,5% (4).
- Факторы, повышающие риск заражения:
 - глубокое (внутримышечное) повреждение;
 - ранение, при котором загрязненный инструмент попадает в кровеносный сосуд;
 - ранение полой иглой;
 - высокий уровень вирусной нагрузки (ВН) у пациента — вероятного источника заражения.
- Описаны случаи заражения через поврежденную кожу. Средний риск для этой формы контакта точно не установлен, но считается, что он значительно ниже, чем при контакте со слизистыми.
- Риск заражения при контакте с другими биологическими жидкостями или тканями также не установлен, но, вероятно, он ниже, чем при контакте с кровью.

1.3. Потенциально опасные биологические жидкости (5)

- Потенциально опасными считаются кровь и биологические жидкости, содержащие видимую примесь крови.
- Риск передачи ВИЧ через спинномозговую, синовиальную, плевральную, перитонеальную, перикардальную и амниотическую жидкости неизвестен.
- Сперма и влагалищные выделения не играют роли в передаче ВИЧ от пациентов медицинским работникам.

¹ Кроме медицинских работников (врачи, стоматологи, средний медицинский персонал, сотрудники лабораторий и моргов, санитары, фармацевты, студенты-медики) в группу профессионального риска входят полицейские, пожарные и работники службы спасения.

- Кал, отделяемое носовой полости, слюна, мокрота, пот, слезы, моча и рвотные массы не считаются опасными, если они не содержат видимую примесь крови.

1.4. Факторы, влияющие на риск инфицирования ВИЧ после профессионального контакта

Эпидемиологические и лабораторные исследования выявили целый ряд факторов, влияющих на риск инфицирования ВИЧ после профессионального контакта (2, 3).

- При чрескожном контакте риск инфицирования ВИЧ после контакта с кровью инфицированного человека повышается при следующих условиях:
 - видимая кровь на инструменте (например, на игле);
 - игла или другой острый инструмент попадает в вену или артерию, или в глубокое повреждение.
- Кроме того, высокий уровень ВН в крови у пациента, являющегося источником возможного заражения, может повышать риск передачи ВИЧ.

2. Контакт с ВИЧ, не связанный с профессиональной деятельностью

По этическим причинам проспективные рандомизированные контролируемые исследования эффективности ПКП для предупреждения ВИЧ-инфекции после непрофессионального контакта невозможны. Нет ни результатов исследований, ни отдельных наблюдений, доказывающих эффективность ПКП после незащищенных половых контактов, сопряженного с риском в/в введения наркотиков или каких-либо других контактов, не связанных с профессиональной деятельностью. Тем не менее данные, полученные при исследовании случаев профессиональных и перинатальных контактов, а также эксперименты на животных подтверждают наличие биологических предпосылок для эффективного применения ПКП в вышеуказанных случаях (6—10).

2.1. Определение

Контакт непрофессионального характера — это любой прямой контакт с потенциально опасными биологическими жидкостями вследствие попадания их на слизистые, под кожу² или непосредственно в вену, произошедший вне связи с профессиональной деятельностью и не в перинатальный период.

К контактам, не связанным с профессиональной деятельностью, относятся все случайные единичные контакты с кровью и другими биологическими жидкостями (спермой, влагалищными выделениями и пр.), при которых существует потенциальный риск передачи ВИЧ-инфекции. К непрофессиональным контактам относятся незащищенные половые контакты; половые контакты, сопровождавшиеся разрывом или соскальзыванием презерватива; использование общих шприцев для введения наркотиков потребителями инъекционных наркотиков (ПИН); случайные уколы иглами; укушенные раны; контакт со слизистыми и пр. (11).

К контактам, не связанным с профессиональной деятельностью, относится также внутрибольничный контакт с ВИЧ. Случайное заражение ВИЧ в лечебном учреждении возможно от медицинского работника или другого пациента (12). Внутрибольничное инфицирование пациента ВИЧ может происходить по трем сценариям (13):

² К чрескожным контактам, не связанным с профессиональной деятельностью, относятся, среди прочих, случайные или умышленные уколы иглами, загрязненными кровью или другими биологическими жидкостями.

- от ВИЧ-инфицированного медицинского работника, который проводит инвазивные вмешательства.³
- во время неинвазивного вмешательства, которое проводит ВИЧ-инфицированный медицинский работник (у него возникает носовое кровотечение или пациент наносит ему физическое повреждение);
- случайное использование для инвазивного вмешательства инструмента или материала, инфицированного ВИЧ после его использования у другого пациента.

2.2. Риск заражения

Риск заражения при однократном контакте с источником ВИЧ в целом оценивается как низкий, однако он различается в зависимости от формы контакта.

Таблица 1. Рассчитанный риск заражения ВИЧ-инфекцией при разных типах однократного контакта ^a		
Форма контакта	Риск на 10 000 контактов с источником ВИЧ	Риск, %
Переливание крови (3)	9 250	92.5
Передача ВИЧ от матери ребенку (15)	1 500–3 000	15–30
Использование общих игл и шприцев для введения наркотиков (3)	80	0.80
Анальный половой контакт: пассивный партнер (16, 17)	50	0.50
Чрескожный укол иглой (18)	30	0.30
Контакт со слизистой оболочкой (19)	10	0.10
Вагинальный половой контакт: женщины (16, 17, 20-24)	1–15	1.01–0.15
Анальный половой контакт: активный партнер (16, 17)	6.5	0.065
Вагинальный половой контакт: мужчины (16, 17)	1–15	0.01–0.15
Оральный половой контакт: пассивный партнер (17)	1	0.01
Оральный половой контакт: активный партнер (17)	0.5	0.005

^aПриведенные здесь цифры касаются риска передачи ВИЧ при половых контактах без презерватива.

Источник: адаптировано из Roland et al., 2004 (14).

³ Инвазивным считается вмешательство, при проведении которого у пациента существует риск контакта с кровью медицинского работника в случае ранения последнего; сюда относятся некоторые распространенные хирургические, акушерские, гинекологические и стоматологические вмешательства (13). Медицинский работник, если он знает, что инфицирован ВИЧ, не должен проводить инвазивные вмешательства.

III. Оценка произошедшего контакта, обследование потенциального источника заражения и контактировавшего с ним

1. Оценка контакта

Необходимо оценить произошедший контакт по степени риска заражения ВИЧ на основании формы контакта, типа и количества опасного материала. При оценке должны быть учтены следующие факторы:

- форма контакта:
 - чрескожное повреждение,
 - через слизистые,
 - через открытую рану;
- тип и количество материала:
 - кровь;
 - биологическая жидкость, содержащая примесь крови;
 - потенциально инфекционная биологическая жидкость (например, сперма, влагалищная жидкость, спинномозговая, синовиальная, плевральная, перитонеальная, перикардальная или амниотическая жидкость) или ткань;
 - материал, содержащий вирус в высокой концентрации (прямой контакт);
- давность контакта.

2. Обследование потенциального источника заражения

По возможности человек, чья кровь или другая биологическая жидкость может являться потенциальным источником заражения, должен быть обследован на ВИЧ.

- Если известно, с чьей кровью или другим материалом (биологической жидкостью, тканью) произошел контакт, рекомендуется как можно скорее обследовать этого человека на ВИЧ; если человека обследовать нельзя, исследуют материал, с которым произошел контакт (кровь, ткань и пр.).
- При обследовании человека, явившегося источником возможного заражения, необходимо соблюдать следующие правила:
 - получить информированное согласие на тестирование (см. Приложение 1);
 - провести дотестовое и послетестовое консультирование;
 - в случае положительного результата направить для прохождения соответствующего консультирования, лечения и в службы поддержки.
- Если результат иммуноферментного анализа (ИФА) нельзя получить в течение 24—48 ч, лучше провести экспресс-тест на антитела к ВИЧ.
- Два положительных результата ИФА или экспресс-теста с высокой вероятностью подтверждают ВИЧ-инфекцию; отрицательный результат исключает наличие антител к ВИЧ.
- Для подтверждения результатов ИФА и экспресс-теста проводят иммуноблоттинг, однако откладывать начало ПКП в ожидании его результата не следует.
- Прямые тесты на ВИЧ (например, ИФА на антиген p24, тесты на рибонуклеиновую кислоту (РНК) ВИЧ) для обследования потенциального источника обычно не рекомендуются (25). Причины этого следующие:
 - низкая частота сероконверсии после профессионального контакта и дороговизна прямых тестов на ВИЧ;
 - сравнительно высокая частота ложноположительных результатов, что может понапрасну встревожить обследуемых и стать причиной неоправданного лечения (14, 26).

- Ни при каких обстоятельствах проведение ПКП у контактировавшего не может быть отложено в ожидании результатов тестирования.
- Потенциального источника заражения обследуют также на носительство вирусов гепатитов С и В.
- При обследовании потенциального источника необходимо учитывать:
 - результаты предшествующего тестирования на ВИЧ;
 - наличие клинических симптомов (например, синдрома, указывающего на первичную фазу ВИЧ-инфекции, и возможность контакта с ВИЧ в последние три месяца), а также данные анамнеза, указывающие на возможность контакта с ВИЧ.
 - АРТ в анамнезе (ее продолжительность, эффективность или неудача лечения, схема лечения, соблюдение режима лечения).
- *Если источник возможного заражения неизвестен, не может быть обследован или отказывается от обследования, риск заражения ВИЧ оценивают на основании эпидемиологических данных:*
 - форма контакта;
 - распространенность ВИЧ в той части общества, к которой принадлежит человек, послуживший источником возможного заражения.
- *Если известно, что человек, с которым произошел контакт, ВИЧ-инфицирован, для выбора схемы ПКП желательно узнать:*
 - клиническую стадию ВИЧ-инфекции;
 - число лимфоцитов CD4;
 - ВН в плазме: при высокой ВН риск заражения всегда выше (27);
 - проводившуюся АРТ;
 - генотипическую или фенотипическую устойчивость вируса (если определяли);
 - в случае полового контакта — нет ли язв на слизистой рта или половых органах либо признаков других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и не совпал ли контакт с менструацией или кровотечением другой этиологии (24);
 - при случайном уколе иглой — была ли свежая кровь на игле, глубокий ли был укол, находилась ли игла в вене; все эти факторы повышают риск заражения (6).
- В отсутствие перечисленных данных и при наличии показаний ПКП откладывать нельзя. Если в дальнейшем появится дополнительная информация, схему можно будет изменить.
- Если у источника возможного заражения при обследовании после контакта не обнаружено ни антител к ВИЧ, ни признаков синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) или ВИЧ-инфекции, обследование прекращают. Вероятность того, что обследование потенциального источника заражения совпадает с «периодом окна» (серонегативный период ВИЧ-инфекции) без симптомов острого ретровирусного синдрома, крайне мала.

3. Обследование контактировавшего лица

Обследование после контакта (независимо от того, произошел он на рабочем месте или нет) проводят как можно скорее, в ближайшие часы. Рекомендуется:

- сразу провести у контактировавшего тестирование на антитела к ВИЧ, чтобы выяснить, был ли он инфицирован до контакта; предварительно надо получить информированное согласие (см. Приложение 2); обязательно провести дотестовое и послетестовое консультирование;
- при наличии симптомов острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции, независимо от давности контакта, провести прямые тесты на ВИЧ;
- выявить состояния, заболевания и принимаемые лекарственные средства, которые могут повлиять на выбор препаратов для ПКП (например, беременность, кормление грудью);

Если позволяют ресурсы, целесообразно провести основные лабораторные исследования:

- тесты, результаты которых помогут в дальнейшем вовремя выявить побочные эффекты:
 - общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов,
 - определение биохимических показателей функции печени (активность аминотрансфераз — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и уровня билирубина),
 - определение азота мочевины крови или сывороточного креатинина;
- основные серологические тесты на гепатит С и В (определение антител к вирусу гепатита С и HBsAg).

3.1. Получение дополнительной информации в случае контакта, не связанного с профессиональной деятельностью

При контактах, не связанных с профессиональной деятельностью, необходимо дополнительно выяснить:

- частоту контактов с ВИЧ;
- особенности сексуального поведения, употребления наркотиков и другие виды поведения, повышающие риск заражения ВИЧ;
- при случайном уколе иглой — была ли свежая кровь на игле, глубокий ли был укол, находилась ли игла в вене (*б*);
- при половом контакте:
 - использование презерватива;
 - наличие ИППП (по данным обследования);
 - необходимость экстренной контрацепции или теста на беременность (для женщин);
 - произошел ли контакт в результате сексуального насилия, было ли оно совершено одним человеком или несколькими;
 - не совпал ли контакт с менструацией или кровотечением другой этиологии.

IV. Оказание помощи после случайного контакта с ВИЧ

1. Первая помощь

Первая помощь после возможного контакта с ВИЧ — это действия, которые необходимо предпринять немедленно после контакта. Их цель — сократить время контакта с инфицированными биологическими жидкостями (в том числе с кровью) и тканями и правильно обработать место контакта, снизив тем самым риск инфицирования (28).

При ранении иглой или другим острым инструментом порядок действий следующий.

- Сразу вымыть поврежденное место с мылом.
- Подержать раневую поверхность под струей проточной воды (несколько минут или пока кровотечение не прекратится), чтобы дать крови свободно вытекать из раны.
- В отсутствие проточной воды обработать поврежденное место дезинфицирующим гелем или раствором для мытья рук.
- **Нельзя** использовать сильнодействующие средства: спирт, отбеливающие жидкости и йод, так как они могут вызвать раздражение раневой поверхности и ухудшать состояние раны.
- **Нельзя** сдавливать или тереть поврежденное место.
- **Нельзя** отсасывать кровь из ранки, оставшейся от укола.

При разбрызгивании крови или других биологических жидкостей порядок действий следующий.

- *Разбрызгивание на неповрежденную кожу*
 - Немедленно вымыть загрязненный участок.
 - В отсутствие проточной воды обработать гелем или раствором для мытья рук.
 - **Нельзя** использовать сильнодействующие средства: спирт, отбеливающие жидкости и йод, так как они могут вызвать раздражение пораженной поверхности.
 - **Использовать** слабые дезинфицирующие средства, например 2-4%-ный раствор хлоргексидина глюконата.
 - **Нельзя** тереть или скрести место контакта.
 - **Нельзя** накладывать повязку.
- *Разбрызгивание в глаза*
 - Сразу промыть глаз водой или физиологическим раствором. Сесть, запрокинуть голову и попросить коллегу осторожно лить на глаз воду или физиологический раствор; чтобы вода и раствор затекали и под веки, их время от времени осторожно оттягивают.
 - Не снимать контактные линзы на время промывания, так как они создают защитный барьер. После того как глаз промыли, контактные линзы снять и обработать как обычно; после этого они совершенно безопасны для дальнейшего использования.
 - **Нельзя** промывать глаза с мылом или дезинфицирующим раствором.
- *Разбрызгивание в рот*
 - Немедленно выплюнуть попавшую в рот жидкость.
 - Тщательно прополоскать рот водой или физиологическим раствором и снова выплюнуть. Повторить полоскание несколько раз.
 - **Нельзя** использовать для промывания мыло или дезинфицирующий раствор.

2. Консультирование контактировавших

После обследования медицинский работник должен провести консультирование относительно менее рискованного поведения, независимо от формы контакта и потребности в ПКП. Такое консультирование может снижать риск случайных контактов в будущем (29, 30).

В процессе консультирования лицам, контактировавшим с потенциальным источником заражения, дают четко понять, что они вправе отказаться от ПКП. В случае согласия на ПКП нужно получить письменное подтверждение (см. бланк информированного согласия в Приложении 2). Затем дают рекомендации относительно необходимости:

- избегать беременности и поиска безопасной альтернативы кормлению грудью;
- избегать сдачи крови, тканей или спермы;
- использования презервативов при сексуальных контактах в течение 6 месяцев до подтверждения, что у контактировавшего с потенциальным источником заражения тест на антитела к ВИЧ остается отрицательным;
- соблюдения стандартных мер предосторожности на рабочем месте при имеющемся риске профессионального контакта;
- проведения клинического и лабораторного наблюдения.

Как указано в бланке для получения согласия, при проведении ПКП чрезвычайно важно четкое соблюдение режима приема антиретровирусных (АРВ) препаратов для ПКП. Подробно этот вопрос освещается в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

Неотъемлемой частью консультирования должно быть оказание психологической поддержки контактировавшим с потенциальным источником заражения; при необходимости их направляют к соответствующим специалистам.

Если контакт не был связан с профессиональной деятельностью, рекомендации относительно менее рискованного поведения должны включать (в зависимости от ситуации):

- безопасные способы введения наркотиков (с привлечением контактировавшего к участию в программах по снижению вреда и направлением на лечение наркотической зависимости);
- лечение ИППП (с направлением к соответствующим специалистам);
- использование презервативов и других методов контрацепции.

Если контакт был связан с сексуальным насилием, пострадавшей(ему) предоставляют консультирование и направляют в соответствующие службы, включая юридические.

3. Тактика при отсутствии показаний к ПКП

При некоторых ситуациях ПКП АРВ-препаратами не требуется, а именно (21):

- контактировавший с потенциальным источником заражения был инфицирован ВИЧ раньше (этому должно быть документальное подтверждение);
- контакт с ВИЧ носит хронический характер (контакты происходят регулярно, а не эпизодически),⁴ например в серодискордантных парах (только один из партнеров инфицирован ВИЧ), если они редко используют презервативы; или между ПИН, пользующимися одним шприцем;
- контакт не угрожает заражением, например:
 - при попадании опасных биологических жидкостей на *неповрежденную кожу*;
 - при половом контакте с использованием *презерватива*, который во время полового акта не разорвался и не соскользнул;
 - при контакте с *неопасными биологическими жидкостями* (кал, слюна, моча, пот), не содержащими примесь крови;

⁴ Необходимость ПКП для людей, случайно или эпизодически контактирующим с ВИЧ, к которым относятся перенесшие насилие работники коммерческого секса, обычно использующие презерватив; дети, эпизодически подвергающиеся насилию; работники медицинских учреждений, занимающиеся утилизацией использованного инструментария (повторные уколы иглами), должна оцениваться по критериям, описанным выше (см. раздел III этого документа).

- при контакте с биологическими жидкостями человека, о котором *известно*, что его кровь не содержит антител к ВИЧ, за исключением тех, у кого имеется высокий риск недавно приобретенной инфекции и находящихся в «периоде окна» (серонегативный период между заражением и сероконверсией);
- с момента контакта прошло более 72 часов (тем не менее можно направить пострадавшего для проведения консультирования, тестирования и последующего наблюдения).

Окончательное решение о предоставлении или не предоставлении ПКП должно быть принято на основе оценки риска и с учетом того, что ПКП ни в коем случае не должна рассматриваться как первичная стратегия профилактики.

4. Время начала и продолжительность ПКП

ПКП необходимо начинать в течение нескольких часов после контакта, не дожидаясь результатов тестирования; в идеале, в период от 2 и не позднее 72 часов.

Оптимальная продолжительность ПКП неизвестна. Исследования, проведенные у лиц после профессиональных контактов, а также эксперименты на животных показали эффективность 4-недельного курса зидовудина, поэтому, если АРВ-препараты хорошо переносятся, ПКП должна назначаться на 4 недели (9, 32–34).

5. Выбор АРВ-препаратов для ПКП

Сегодня имеются данные об эффективности ПКП, основанные только на ретроспективном исследовании случай-контроль (6) с использованием монотерапии зидовудином. В этой работе показано снижение риска развития ВИЧ-инфекции приблизительно на 81% у медицинских работников после чрескожного контакта.

Преимущество схем из трех АРВ-препаратов перед схемами из двух АРВ-препаратов не доказано. Есть лишь некоторые сведения о выраженной токсичности трехкомпонентных схем и сравнительно хорошей переносимости двухкомпонентных (30, 35).

Назначение схемы из двух АРВ-препаратов является практичным вариантом, прежде всего потому, что в данном случае преимущества от прохождения полного курса (что более вероятно при простой схеме) перевешивают потенциальные преимущества от добавления третьего препарата (при назначении трех препаратов повышается риск того, что профилактический курс лечения не будет доведен до конца) (36).

Для подавляющего большинства контактов, как профессиональных, так и не связанных с профессией, включая чрескожные повреждения, попадание инфицированного материала на поврежденную кожу или на слизистую, схема из двух АРВ-препаратов считается достаточной. Однако подтвержденная или подозреваемая лекарственная устойчивость ВИЧ у человека, являющегося источником заражения, может быть обоснованием назначения контактировавшему схеме из трех АРВ-препаратов.

Если имеются сомнения, какую схему выбрать: двух- или трехкомпонентную — лучше немедленно начать с двухкомпонентной схемы, чем задержать предоставление ПКП.

6. Схемы и АРВ-препараты для ПКП

6.1. Схемы из двух АРВ-препаратов

Двухкомпонентная схема состоит из двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ).

ТАБЛИЦА 2. СХЕМЫ ИЗ ДВУХ АРВ-ПРЕПАРАТОВ	
Схема выбора	Зидовудин + ламивудин ^а (или эмтрицитабин)
Альтернативные	Тенофовир + эмтрицитабин ^б (или ламивудин) Ставудин + ламивудин

^а Сочетание фиксированных доз зидовудина с ламивудином выпускается в виде комбинированного препарата зидовудин/ламивудин (Комбивир); назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки.

^б Сочетание фиксированных доз тенофовира и эмтрицитабина выпускается в виде комбинированного препарата тенофовир/эмтрицитабин (Трувада); назначают по 1 таблетке в сутки.

6.2. Схемы из трех АРВ-препаратов

Расширенная схема состоит из трех АРВ-препаратов (два НИОТ и один ингибитор протеазы - ИП). Трехкомпонентные схемы рекомендуется применять в учреждениях, где доступен широкий набор АРВ-препаратов, и при вероятной устойчивости ВИЧ источника заражения к АРВ-препаратам (см. раздел 5 выше).

ТАБЛИЦА 3. РАСШИРЕННЫЕ СХЕМЫ ПКП	
Схема выбора	Зидовудин + ламивудин ^а + лопинавир/ритонавир
Альтернативные	Зидовудин + ламивудин ^а + саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир или фосампренавир/ритонавир или Тенофовир + эмтрицитабин ^б + саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир или фосампренавир/ритонавир или Ставудин + ламивудин + саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир или фосампренавир/ритонавир

^а Сочетание фиксированных доз зидовудина и ламивудина выпускается в виде комбинированного препарата зидовудин/ламивудин (Комбивир); назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки.

^б Сочетание фиксированных доз тенофовира и эмтрицитабина выпускается в виде комбинированного препарата тенофовир/эмтрицитабин (Трувада); назначают по 1 таблетке в сутки.

6.3. Дозы АРВ-препаратов

- Зидовудин, 300 мг внутрь 2 раза в сутки, во время еды.
- Ламивудин, 150 мг внутрь 2 раза в сутки, или 300 мг внутрь 1 раз в сутки.
- Эмтрицитабин, 200 мг внутрь 1 раз в сутки.
- Тенофовир, 300 мг внутрь 1 раз в сутки.
- Ставудин, 30 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Лопинавир/ритонавир, 400/100 мг внутрь 2 раза в сутки, во время еды.
- Саквинавир/ритонавир, 1000/100 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Атазанавир/ритонавир, 300/100 мг внутрь 1 раз в сутки.
- Фосампренавир/ритонавир, 700/100 мг внутрь 2 раза в сутки.

Если ПКП необходима ребенку, назначают другие дозы препаратов (см. Протокол 11, «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»). Подробные сведения об АРВ-препаратах можно найти в Протоколе 1, «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», Приложение 4.

6.4. АРВ-препараты, не рекомендуемые для ПКП

Некоторые АРВ-препараты не рекомендуются для ПКП, прежде всего из-за возможности развития серьезных, угрожающих жизни побочных эффектов. К ним относятся: абакавир, комбинация диданозина со ставудином и невирапин (37, 38).

Ампренавир противопоказан беременным и кормящим женщинам (39–41). Эфавиренз не рекомендуется из-за низкого генетического барьера развития лекарственной устойчивости.

Использование эфавиренза можно рассмотреть в исключительных случаях:

- нуждающийся в ПКП не переносит ИП;
- источник заражения инфицирован устойчивым штаммом ВИЧ, сохранившим чувствительность к эфавирензу.

7. Наблюдение за контактировавшими

Контактировавшим с возможным источником ВИЧ, независимо от того, профессиональный это был контакт или нет, показано наблюдение.

- Всем контактировавшим (и тем, кто нуждается в ПКП, и тем, кто не нуждается в ней) сразу после контакта необходимо предоставить консультирование, провести тестирование на ВИЧ и общее медицинское обследование.
- У тех, кто получает АРВ-препараты, необходимо следить за соблюдением режима лечения и появлением возможных побочных эффектов (например, тошноты или диареи), при появлении которых проводят симптоматическое лечение без замены схемы ПКП. Дополнительная информация по этому вопросу содержится в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».
- Тестирование на ВИЧ (с помощью ИФА) проводят сразу после контакта, а затем через 6 недель, 12 недель и 6 месяцев после контакта, даже если ПКП решено не проводить.
- Если у контактировавшего с потенциальным источником ВИЧ отмечаются симптомы, напоминающие синдром острой ретровирусной инфекции, можно провести прямые тесты на ВИЧ; при этом давность контакта не имеет значения.
- Если обнаружено, что контактировавший заразился гепатитом С от источника с коинфекцией ВГС/ВИЧ, рекомендуется продлить наблюдение для исключения вероятности заражения ВИЧ до 12 месяцев (42).
- Если по окончании ПКП у контактировавшего произошла сероконверсия, его направляют в службы помощи и лечения для ВИЧ-инфицированных.
- Необходимо обеспечить психологическую поддержку и, при необходимости, направить контактировавшего в другие службы, в том числе, в зависимости от конкретной ситуации, в программы обмена игл и шприцев.
- Если контакт произошел в результате сексуального насилия, необходимо обеспечить соответствующее консультирование и психологическую поддержку. Пострадавших обязательно консультируют по вопросам, связанным с ИППП, беременностью и правовой защитой.
- Если контакт произошел у ребенка или подростка, или в результате сексуального насилия, целесообразно привлечение других специалистов, например педиатра, сотрудника службы помощи жертвам насилия и др.
- Лечебные учреждения, предоставляющие помощь людям после возможного контакта с ВИЧ, должны сообщать об этих случаях в соответствующие службы здравоохранения, независимо от того, назначена ПКП или нет; сведения должны передаваться в национальный регистр ПКП (см. бланки регистрации профессиональных и других контактов в Приложениях 3 и 4 соответственно).

V. Профилактика профессиональных и внутрибольничных контактов

После того, как произошел профессиональный контакт, рекомендуется оценить меры безопасности на рабочем месте и ужесточить имеющиеся стандарты.

Во всех программах по предоставлению ПКП, необходимо делать особый упор на важности первичной профилактики ВИЧ-инфекции везде, где возможен контакт с ВИЧ. Медицинские работники и другие сотрудники, которые могут контактировать с ВИЧ, должны получать соответствующую информацию о доступности ПКП и учреждениях, куда следует обращаться. Необходимо отметить, что ПКП, по-видимому, не гарантирует 100%-ное предупреждение ВИЧ-инфекции, и, следовательно, эти меры должны быть частью общей стратегии по предупреждению контакта с ВИЧ, основанной на стандартных принципах соблюдения мер предосторожности. Необходимо пересмотреть условия контроля качества и соблюдения мер безопасности на рабочем месте после произошедшего контакта.

При постоянном соблюдении мер по профилактике инфекций, передающихся с кровью, большинство медицинских манипуляций не сопровождается риском передачи ВИЧ от медицинского работника пациенту (43).⁵

1. Стандартные меры предосторожности

Стандартные меры предосторожности направлены на снижение риска заражения медицинских работников и пациентов инфекциями, передающимися с кровью и другими биологическими жидкостями. Поскольку невозможно выявить всех тех, кто инфицирован патогенными микроорганизмами, передающимися с кровью, защита медицинских работников и пациентов от ВИЧ и возбудителей вирусных гепатитов должна основываться на концепции, согласно которой все медицинские работники и пациенты считаются инфицированными этими вирусами.

Кровь и прочие биологические жидкости необходимо считать инфекционно опасными, и при работе с ними всегда соблюдать надлежащие меры предосторожности. Чтобы защитить медицинских работников и пациентов от инфекций, передающихся с кровью, включая ВИЧ-инфекцию, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует соблюдать стандартные меры по профилактике распространения инфекций:

- Мыть руки с мылом до и после манипуляций.
- При непосредственном контакте с кровью и другими биологическими жидкостями использовать защитные средства — перчатки, халаты, фартуки, маски и очки.
- Дезинфицировать инструменты и оборудование, которые могут быть загрязнены.
- Правильно убирать и обрабатывать грязное белье (см. следующий раздел).
- Настоятельно рекомендуется использовать для инъекций только новые одноразовые иглы и шприцы.
- Использование многоразовых инструментов допускается только в отсутствие одноразовых и при условии, что стерильность может быть подтверждена документально по индикаторам времени обработки, температуры и давления пара.
- Немедленно выбрасывать использованные иглы (не надевая на них защитный колпачок) в жесткие водонепроницаемые контейнеры; не допуская переполнения, контейнеры герметично закрывают и отправляют на утилизацию.
- Документально подтверждать качество стерилизации инструментов для инвазивных вмешательств (46).

⁵ В целом риск заражения пациента от ВИЧ-инфицированного медицинского работника низкий. Пока во всем мире описаны лишь два таких случая; оба произошли при проведении инвазивных процедур (44, 45).

Перечень стандартных мер предосторожности для медицинских работников приведен в Приложении 5.

2. Снижение риска профессиональных контактов в лечебных учреждениях

2.1. Основные меры профилактики и правила техники безопасности на рабочем месте

Помимо стандартных мер предосторожности, направленных на предупреждение контакта с возбудителями, передающимися с кровью и прочим инфицированным материалом, на рабочем месте должны быть разработаны и строго соблюдаться правила техники безопасности. Следует избегать случайных повреждений и контактов, при которых возможно заражение инфекциями, передающимися с кровью. Необходимо соблюдать ряд рекомендаций.

- Разработать и внедрить мероприятия по укреплению и контролю соблюдения мер предосторожности.
- Допускать медицинский персонал до работ, при которых возможен контакт с биологическими жидкостями, только после теоретического и практического ознакомления с мерами по предупреждению распространения инфекций, включая правильное удаление случайно разбрызганных или разлитых биологических жидкостей, прежде всего крови.
- Стараться не расплескивать, не распылять и не разбрызгивать кровь и другие опасные материалы.
- При попадании крови или других опасных биологических материалов на оборудование или поверхности в помещении немедленно проводить санитарную обработку.
- Опасный биологический материал, предназначенный для исследования, держать в маркированных контейнерах, исключающих утечку материала в процессе сбора, манипуляций, исследования, хранения, переноски и транспортировки. Использовать дополнительный контейнер, если первый оказался загрязнен или поврежден.
- *Мытье рук*
 - Руки и другие незащищенные участки мыть с мылом до и после манипуляций, в том числе после снятия перчаток и других индивидуальных средств защиты, включая одежду.
 - После контакта с кровью, другим опасным биологическим материалом или загрязненными поверхностями как можно скорее вымыть руки и промыть слизистые водой.
 - Использовать мыло и проточную воду. В отсутствие проточной воды пользоваться антисептиком и чистыми полотенцами или антисептическими салфетками и затем, как только появится возможность, вымыть руки под проточной водой с мылом.
 - Если на руках имеются незначительные повреждения (например, порезы), они должны быть соответствующим образом обработаны, прежде чем надевать перчатки. Использование перчаток требует соблюдения дополнительных мер предосторожности (см. Приложение 5).
- *Уборка и обработка грязного белья*
 - Контакты с грязным бельем должны быть сведены к минимуму.
 - При уборке грязного белья по возможности следует пользоваться перчатками и водонепроницаемыми мешками.
 - Мешки и контейнеры с грязным бельем обязательно маркируют.
 - Стирают грязное белье за пределами помещений для пациентов в горячей воде с моющим средством.
- Все опасные отходы собирать в закрывающиеся водонепроницаемые контейнеры.

Кроме того, медицинским работникам запрещается:

- есть, пить, курить, накладывать макияж, наносить гигиеническую губную помаду, снимать и надевать контактные линзы в рабочих помещениях, где возможен контакт с возбудителями, передающимися с кровью;
- хранить пищу и напитки в тех же холодильниках и шкафах, где хранятся кровь и другие опасные биологические материалы;
- пипетировать ртом кровь и другие опасные жидкости;
- поднимать руками осколки стекла, которые могут быть загрязнены;
- гнуть, зачехлять, ломать и снимать использованные иглы и другие загрязненные острые инструменты;
- открывать и доставать что-либо руками из контейнеров для использованных игл, опорожнять и мыть вручную многоразовые контейнеры (46).

2.2. Защитные средства и оборудование

Средства защиты и контроля должны использоваться во всех медицинских учреждениях. Чтобы предупредить заражение инфекциями, передающимися с кровью, необходимо соблюдать следующие правила.

- *Защитные средства и одежда*, которые работники, контактирующие с кровью или другими биологическими жидкостями, всегда должны иметь под рукой и использовать:
 - перчатки;
 - непромокаемые халаты;
 - маски и очки.
- *Меры предосторожности при манипуляциях с иглами и шприцами*
 - Для инъекций использовать новые одноразовые шприцы с самозачехляющимися иглами или другие новые одноразовые инструменты.
 - Использование многоразовых инструментов допускается только в отсутствие одноразовых и только при условии, что стерильность может быть подтверждена документально по индикаторам времени обработки, температуры и давления пара.
 - Для в/в инъекций использовать безыгольные системы.
 - При крайней необходимости снимать или зачехлять использованные иглы с помощью инструмента или одной рукой (поддевают колпачок иглой, насаженной на шприц).
 - Как правило, когда контейнеры для игл и других острых инструментов не используются, их необходимо соответствующим образом закреплять на стене, во избежание несчастных случаев, связанных с попытками пациентов (особенно детей) открыть их.
- *Меры предосторожности при манипуляциях с другими острыми инструментами*
 - Использованные острые инструменты выбрасывать сразу, не зачехляя, в жесткие водонепроницаемые контейнеры; контейнеры плотно закрывают, запечатывают и отправляют на утилизацию, не дожидаясь их полного заполнения.
 - Контейнеры располагают так, чтобы они были удобны в использовании и не опрокидывались.
 - Своевременно менять контейнеры для использованных острых инструментов, не допуская переполнения.
 - Прежде чем перемещать контейнер с использованными острыми инструментами, его надо плотно закрыть. Если герметичность контейнера сомнительна, его помещают в дополнительный контейнер.
- *Меры предосторожности при манипуляциях со стоматологическими инструментами и оборудованием (47)*
 - Обычной термической стерилизации подлежат хирургические инструменты, наконечники для снятия зубного камня, скальпельные лезвия, хирургические буры, стоматологические зеркала, штопферы для амальгамовых пломб, многоразовые оттисковые ложки и наконечники для бормашин.
 - Инструменты и оборудование, не выдерживающие высоких температур, обрабатывают сильноедействующими дезинфицирующими средствами.

- Устройства, которые соединяют с ирригатором-аспиратором и вводят в рот пациента (например, различного рода наконечники — ультразвуковые для снятия зубного камня, для удаления зубного налета струей воздуха, водно-воздушные пистолеты) оставляют в работающем состоянии как минимум на 20—30 секунд после использования, чтобы воздушной или водной струей удалить попавший в систему биологический материал.
- По возможности использовать стоматологические установки, защищенные от попадания в них жидкости из ротовой полости.
- Несъемные детали ирригатора-аспиратора (например, рукоятки и крепления слюноотсосов, воздушных очистителей и водно-воздушных пистолетов) закрывают водонепроницаемыми салфетками, которые меняют после каждого использования.
- Под рукой должно быть все, что необходимо для первой помощи при разбрызгивании или расплескивании биологических жидкостей; персонал должен знать, как действовать в подобных случаях.
- Всегда должны быть в наличии контейнеры для утилизации отходов, а также инструкции по утилизации.

2.3. Технологический контроль

Соблюдение технологических норм помогает локализовать и удалить с рабочего места возбудителей, передающихся с кровью.

- Необходимо документально подтверждать качество стерилизации инструментов, используемых для инвазивных вмешательств.
- Дезинфицировать инструменты и прочее использованное оборудование.
- Перед использованием или транспортировкой оборудование, загрязненное кровью или другими опасными материалами, должно пройти дезинфекцию. Если дезинфекция невозможна, оставляют ярлыки с указанием, какие части оборудования загрязнены.
- Для оценки соблюдения технологических норм используют журналы контроля качества.

2.4. Индивидуальные средства защиты и их использование

Если, несмотря на использование новейших средств технологического контроля и соблюдение стандартных мер безопасности, сохраняется угроза профессионального контакта, медицинскому работнику необходимы индивидуальные средства защиты. Они должны выдаваться бесплатно и всегда быть под рукой.

- *Перчатки* (в том числе из материала, не содержащего латекс, для работников, страдающих аллергией на латекс).
 - Одноразовые перчатки нельзя использовать повторно; запрещается также использовать повторно многоразовые перчатки, если они повреждены.
 - Для смазки не следует пользоваться материалами на вазелиновой основе, поскольку они разъедают латекс.
- *Защитная одежда/лабораторные халаты*
 - Там, где возможен профессиональный контакт с ВИЧ, необходимо работать в защитной одежде.
 - Шапочки и бахилы необходимы только при угрозе попадания большого количества инфицированного материала на голову или стопы.
- *Маски, лицевые экраны, очки*
 - Если возможно разбрызгивание или расплескивание крови или другого опасного биологического материала, надевают защитные очки (лучше с боковыми экранами) и маски или лицевые экраны.
 - Обычные очки не обеспечивают достаточной защиты от возбудителей, передающихся с кровью.

Индивидуальные защитные средства при правильном использовании должны исключать проникновение сквозь них крови и других опасных биологических материалов и загрязнение рабочей и личной одежды, белья, а также попадание на кожу, в глаза и на слизистые во время работы. Санитары и рабочие по уборке и утилизации отходов должны пройти обучение и получить для работы плотные перчатки и надежную защитную одежду.

При проникновении через защитную одежду крови или другого опасного материала, одежду надо немедленно снять. Участок, на который попал опасный материал, вымыть с мылом. По окончании работы индивидуальные защитные средства снимают до выхода из рабочего помещения и складывают в специальный ящик. За уборку, стирку, ремонт, замену и утилизацию использованных индивидуальных защитных средств отвечает администрация лечебного учреждения.

IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

С помощью бланков регистрации профессиональных и прочих контактов (см. Приложения 3 и 4) медицинские работники собирают информацию о тех, кому требуется ПКП, кто получает ее, у кого закончен курс и с каким результатом (удалось предотвратить ВИЧ-инфекцию или нет).

Приложение 1. Информированное согласие: бланк для лица — потенциального источника заражения

*(Информированное согласие на тестирование на ВИЧ и на использование его результатов для оказания помощи после случайного профессионального или другого контакта.)**

Ваша кровь или другая биологическая жидкость могла стать источником заражения другого человека инфекциями, передающимися с кровью. Инфекции, передающиеся с кровью, часто протекают бессимптомно, поэтому многие люди не подозревают, что являются носителями опасных вирусов. Поэтому мы просим Вашего согласия на проведение тестирования на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Вы также будете обследованы на вирус гепатита В и вирус гепатита С. Тестирование на ВИЧ проводится добровольно и только с Вашего письменного согласия; Вы можете отказаться от тестирования в любой момент. Ваша кровь будет проверена на антитела к ВИЧ с помощью экспресс-теста или методом ИФА. Результат будет использован для оценки риска ВИЧ-инфекции у контактировавшего человека и для решения вопроса о том нуждается ли он в лечении.

Мы сообщим Вам о результатах тестирования, разъясним их смысл и окажем любую необходимую помощь.

Использование результатов тестирования на ВИЧ

Вас также просят дать согласие на предоставление результатов тестирования лечащему врачу (его фамилия указана ниже) человека, которому, возможно, грозит развитие ВИЧ-инфекции. Эта информация будет использована для оказания контактировавшему соответствующей помощи и для предостережения его от заражения других. Конфиденциальная информация, касающаяся ВИЧ-инфекции, может быть предоставлена только тем людям, которым Вы позволите ее предоставить, подписав это разрешение. Этим людям в законодательном порядке запрещено разглашать информацию, касающуюся результатов тестирования и Ваших персональных данных.

ФИО лечащего врача контактировавшего, которому будет сообщен результат тестирования:

Прежде чем подписать этот документ о согласии, Вы получите разъяснения относительно значения тестирования на ВИЧ и Ваших, законодательно защищенных прав на конфиденциальность этой информации.

Мне понятна цель, ради которой меня просят дать материал для тестирования на ВИЧ. Я получил(а) ответы на все интересующие меня вопросы о тестировании на ВИЧ. Я согласен(а) пройти тестирование на ВИЧ и разрешаю сообщить его результаты лечащему врачу контактировавшего. Настоящий документ действителен в течение 1 года с момента подписания.

ФИО обследуемого

Дата

Подпись обследуемого или его доверенного лица

* Бланк предназначен только для случайных неумышленных контактов. Если контакт произошел вследствие умышленных действий (например, укола иглой или сексуального насилия) вопрос о получении согласия на обследование и использование его результатов решается в соответствии с действующими в конкретной стране законами.

Я провел(а) дотестовое консультирование. Я ответил(а) на вопросы обследуемого, касающиеся тестирования, и предоставил(а) ему/ей неподписанный экземпляр этого бланка.

Подпись _____ Должность _____

Учреждение/фамилия врача _____

Приложение 2. Информированное согласие: бланк для контактировавшего лица

ФИО _____ Порядковый номер записи _____

Я понимаю, что вследствие опасного контакта мне угрожает заражение ВИЧ.

Мне предоставлены следующие сведения о постконтактной профилактике (ПКП):

- о риске развития у меня ВИЧ-инфекции при проведении ПКП и без нее с учетом формы контакта;
- о пользе тестирования на ВИЧ (в данный момент, через 6 недель, через 12 недель и через 6 месяцев);
- о пользе ПКП и связанном с ней риске;
- о проведении ПКП во время беременности;
- о том, что ПКП не гарантирует предотвращения ВИЧ-инфекции;
- о важности послетестового консультирования;
- о других рекомендуемых лабораторных исследованиях крови;
- о необходимости соблюдения мер предосторожности в последующие 6 месяцев (например, пользоваться презервативами, не использовать общие иглы при введении наркотиков, отказаться от кормления грудью);
- о том, что мне запрещено донорство крови, спермы и тканей в течение последующих 6 месяцев;
- о том, что обычно длительность ПКП составляет четыре недели, но я вправе в любое время прекратить прием препаратов (хотя это снизит эффективность ПКП);
- о необходимости четко соблюдать режим лечения (вовремя принимать назначенные дозы препаратов);
- о том, что препараты, используемые для ПКП, могут давать побочные эффекты и взаимодействовать с другими лекарственными средствами;
- (для медицинских работников) о необходимости соблюдать правила техники безопасности в последующие 6 месяцев.

Мне понятна предоставленная информация. У меня была возможность задать интересующие меня вопросы и я получил(а) удовлетворившие меня ответы.

○ Я добровольно соглашаюсь на постконтактную профилактику (ПКП).

○ Я отказываюсь от постконтактной профилактики (ПКП).

ФИО _____

Дата _____ Подпись _____

Подтверждаю, что предоставил(а) указанные выше сведения о ПКП

ФИО _____ Подпись _____

Должность _____ Дата _____

Приложение 3. Примерный бланк регистрации профессионального контакта (конфиденциальная информация)

ФИО		Адрес (рабочий)		Адрес (домашний)
Дата рождения	Пол	Должность	Стаж	Телефон
Дата и время контакта	Местонахождение во время контакта		Деятельность во время контакта	
Дата и время консультации				
Характер повреждения (например, порез, попадание брызг или укол иглой, в том числе полый)				
Подробная информация о проводимой манипуляции, в том числе, где и как произошел контакт				
Подробная информация о контакте, в том числе тип и количество жидкости или материала и характер контакта.				
Информацию предоставил:				

<p><i>Информация об источнике заражения</i> Материал, послуживший источником заражения, содержал: вирус гепатита В: вирус гепатита С: ВИЧ: Если источник инфицирован ВИЧ: Клиническая стадия ВИЧ-инфекции: Концентрация вирусной РНК в плазме: Проводившаяся ранее антиретровирусная терапия: Устойчивость к антиретровирусным препаратам: Дотестовое консультирование проведено:</p>	<p><i>Информация об имевшем контакт</i> Инфицирован: вирусом гепатита В: вирусом гепатита С: ВИЧ: Сопутствующие заболевания: Вакцинация против гепатита В: Поствакцинальный иммунитет: Дотестовое консультирование проведено:</p>
<p>Результаты обследования: вирус гепатита В: вирус гепатита С: ВИЧ: Послетестовое консультирование проведено: Направления:</p>	<p>Результаты обследования: вирус гепатита В: вирус гепатита С: ВИЧ: Послетестовое консультирование проведено: Направления: Начало ПКП: Информированное согласие получено: Схема ПКП:</p>

Наблюдение после контакта:	Общий анализ крови, лейкоцитарная формула	Активность печеночных ферментов	Симптомы и признаки
1-я неделя			
2-я неделя			
3-я неделя			
4-я неделя			
Результаты теста на антитела к ВИЧ через 1 месяц: 3 месяца: 6 месяцев:			
Подпись/печать	Дата		

Приложение 4. Примерный бланк регистрации контакта, не связанного с профессиональной деятельностью (конфиденциальная информация)

ФИО		Адрес (рабочий)	Адрес (домашний)
Дата рождения	Пол	Телефон:	
Дата и время контакта			
Дата и время консультации			
Другие возможные контакты			
<ul style="list-style-type: none"> • За последний месяц: • За последние 6 месяцев 			
Форма контакта (например, инъекция, половой контакт)			
Факторы, повышающие риск инфицирования при данном контакте			
Подробная информация о контакте, в частности тип и количество биологической жидкости или материала и характер контакта			
<ul style="list-style-type: none"> • Половой контакт • Инъекция 			

<p><i>Информация об источнике заражения</i></p> <p>Материал, послуживший источником заражения, содержал:</p> <p>вирус гепатита В:</p> <p>вирус гепатита С:</p> <p>ВИЧ:</p> <p>Если источник инфицирован ВИЧ:</p> <p>Клиническая стадия ВИЧ-инфекции:</p> <p>Концентрация вирусной РНК в плазме:</p> <p>Проводившаяся ранее антиретровирусная терапия:</p> <p>Устойчивость к антиретровирусным препаратам (если известна):</p> <p>Дотестовое консультирование проведено:</p>	<p><i>Информация об имевшем контакт</i></p> <p>Инфицирован:</p> <p>вирусом гепатита В:</p> <p>вирусом гепатита С:</p> <p>ВИЧ:</p> <p>Сопутствующие заболевания:</p> <p>Вакцинация против гепатита В:</p> <p>Поствакцинальный иммунитет:</p> <p>Дотестовое консультирование проведено:</p>
---	---

Результаты тестирования: вирус гепатита В: вирус гепатита С: ВИЧ: Послетестовое консультирование проведено: Направления:	Результаты обследования: вирус гепатита В: вирус гепатита С: ВИЧ: Послетестовое консультирование проведено: Направления:
	Начало ПКП (дата): Информированное согласие получено: д да _____ нет _____ Схема АРТ для ПКП:

Наблюдение после контакта:	Общий анализ крови, лейкоцитарная формула	Активность печеночных ферментов	Симптомы и признаки
1-я неделя			
2-я неделя			
3-я неделя			
4-я неделя			
Результаты теста на антитела к ВИЧ через: 1 месяц: 3 месяца: 6 месяцев:			
Тест на беременность (для женщин)			
Подпись/печать		Дата	

Приложение 5. Памятка по стандартным мерам предосторожности (48)

ПАМЯТКА

Профилактика инфекций в медицинских учреждениях: стандартные меры предосторожности

Общие сведения

Стандартные меры предосторожности направлены на снижение риска распространения передающихся с кровью и других инфекций из выявленных и не выявленных источников. Стандартные меры составляют основу того минимума профилактических мер, который необходимо соблюдать в отношении всех пациентов.

Гигиена рук — важнейшая из стандартных мер предосторожности и одна из наиболее действенных мер профилактики передачи инфекции при оказании медицинской помощи. Гигиену рук должны дополнять **индивидуальные средства защиты**, подобранные в соответствии с **оценкой степени риска** и формой вероятного контакта с кровью и другими биологическими жидкостями или с возбудителями.

Требование соблюдать меры по профилактике передачи инфекции в лечебных учреждениях относится не только к медицинским работникам, обслуживающим больных, — оно распространяется на всех людей, находящихся в лечебном учреждении, включая пациентов и посетителей. Важнейшую профилактическую роль играет пресечение путей передачи инфекции. Так, **профилактика воздушно-капельной передачи инфекции**, разработанная во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (атипичная пневмония), сейчас включена в перечень стандартных мер предосторожности.

Широкое повсеместное использование стандартных мер предосторожности снизит риск случайного заражения в медицинских учреждениях. Для лучшего соблюдения мер предосторожности и, следовательно, снижения риска заражения необходимо содействовать созданию **безопасной среды** в медицинских учреждениях. Решающее значение для создания безопасной среды имеет обеспечение медицинских учреждений персоналом и материальными средствами в комплексе с соответствующими административными мерами и обучением медицинского персонала, пациентов и посетителей.

Важные рекомендации

- Создание безопасной среды в медицинских учреждениях — основа профилактики больничного заражения.
- Стандартные меры предосторожности — это минимум профилактических мер, необходимых при обслуживании пациентов.
- Решающее значение имеет оценка риска. Необходимо оценивать риск при всех видах медицинского обслуживания, чтобы определить, какая индивидуальная защита необходима.
- Люди с респираторными заболеваниями обязаны соблюдать меры предосторожности, препятствующие воздушно-капельной передаче инфекции.

Локализация и ликвидация эпидемий и пандемий

Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Перечень мер

Административные меры

- Обеспечение безопасной среды.
- Разработка стратегий, улучшающих соблюдение мер по профилактике внутрибольничного заражения.

Гигиена рук

- Соблюдение гигиены рук, включающей их дезинфекцию или мытье (подробные показания см. ниже).
- При видимом загрязнении, после подтвержденного или вероятного контакта со спорообразующими микроорганизмами, а также после посещения туалета руки моют водой с мылом. В других случаях, если есть возможность, обрабатывают руки антисептиком, содержащим этанол.
- Должен быть доступ к раковинам для мытья рук с чистой проточной водой.
- Должны быть доступны гигиенические средства — чистая вода, мыло, чистые одноразовые полотенца, антисептики, содержащие этанол. Последние в идеале всегда должны быть под рукой при обслуживании пациентов.

Индивидуальные средства защиты

- Для каждого вида медицинского обслуживания ОЦЕНИВАТЬ РИСК контакта с биологическим материалом или загрязненными предметами. Взять это за правило!
- В зависимости от риска использовать индивидуальные средства защиты:
 - чистые нестерильные перчатки;
 - чистый нестерильный непромокаемый халат;
 - маску и защитные очки или лицевой экран.

Профилактика воздушно-капельной передачи инфекции

- Обучение медицинских работников, пациентов и посетителей.
- Соблюдение мер, препятствующих выделению возбудителей в окружающую среду.
- Мытье или дезинфекция рук после контакта с отделяемым носоглотки и дыхательных путей.
- Изоляция людей с лихорадочными респираторными заболеваниями.

Стандартные меры предосторожности

Краткое описание основных мер

1. Гигиена рук¹

Техника

- Мытье рук (40—60 секунд): намочить и тщательно намылить руки, потерев их со всех сторон; смыть мыло и вытереть руки насухо одноразовым полотенцем; закрыть кран, прихватив его полотенцем.
- Дезинфекция рук (20—30 секунд): антисептик наносить в таком количестве, чтобы обработать им все участки кистей; растереть досуха.

Показания:

- До и после непосредственного контакта с пациентом и в промежутке между обслуживанием пациентов, независимо от того, используются перчатки или нет.
- Сразу после снятия перчаток.
- Перед тем как брать в руки инструменты или материалы для инвазивных вмешательств.
- После контакта с кровью, другими биологическими жидкостями, выделениями, поврежденной кожей и загрязненными предметами, независимо от того, используются перчатки или нет.
- Во время медицинских манипуляций перед прикосновением к чистому участку тела пациента после контакта с загрязненным участком.
- После контакта с предметами, находящимися в непосредственной близости от пациента.

¹ Более подробные сведения см. в последних Рекомендациях ВОЗ по гигиене рук в медицинских учреждениях (WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care) на сайте http://www.who.int/patientsafety/information_centre/ghhad_download/en/index.html.

2. Перчатки

- Надевают, если предстоит контакт с кровью, другими биологическими жидкостями, выделениями, слизистыми, поврежденной кожей.
- Меняют каждый раз после контакта с опасным материалом при обслуживании одного и того же пациента.
- Снимают по окончании работы, перед тем как прикасаться к чистым предметам и поверхностям и прежде чем приступить к обслуживанию другого пациента. Сразу после снятия перчаток моют или дезинфицируют руки.

3. Защитные средства для лица (глаз, носа и рта)

- Для защиты слизистых глаз, носа и рта при работах, сопряженных с риском расплескивания или разбрызгивания крови, других биологических жидкостей, выделений, надевают маску и защитные средства для глаз — защитные очки, лицевые экраны.

4. Халат

- Чтобы защитить кожу и предупредить загрязнение одежды при работах, сопряженных с риском расплескивания или разбрызгивания крови, других биологических жидкостей, выделений, надевают халат.
- При загрязнении халат сразу снимают, после чего моют или дезинфицируют руки.

5. Предупреждение уколов иглами²**Требуют осторожности:**

- манипуляции с иглами, скальпелями и другими острыми инструментами;
- мытье использованных инструментов;
- утилизация использованных игл.

6. Профилактика воздушно-капельной передачи инфекции**Люди с респираторными заболеваниями обязаны соблюдать следующие меры предосторожности:**

- при кашле и чихании нос и рот закрывать салфеткой или маской; использованные салфетки и маски выбрасывать, а руки после контакта с отделяемым носоглотки и дыхательных путей мыть или дезинфицировать.

Обязанности медицинских учреждений:

- в общих приемных по возможности размещать пациентов с лихорадочными респираторными заболеваниями как минимум на расстоянии 1 метра от других людей;
- при входе в медицинские учреждения вывешивать предупреждения для людей с респираторными заболеваниями, наглядно иллюстрирующие меры по профилактике воздушно-капельной передачи инфекции;
- общие приемные и отделения для приема людей с респираторными заболеваниями целесообразно оснастить раковинами для мытья рук с проточной водой и обеспечить доступными средствами для дезинфекции рук, салфетками и масками.

7. Уборка помещений

- Помещения, все предметы, к которым часто прикасаются, надлежащим образом моют и дезинфицируют.

² Сайт союза SIGN (Safe Injection Global Network): http://www.who.int/injection_safety/sign/en/

8. Использованное белье

Убирать, транспортировать и обрабатывать использованное белье таким образом, чтобы:

- не допустить его контакта с кожей и слизистыми и избежать загрязнения одежды;
- исключить попадание возбудителей к другим пациентам или на окружающие предметы.

9. Утилизация отходов

- Наладить безопасное удаление отходов.
- Отходы, загрязненные кровью, другими биологическими жидкостями, выделениями, обрабатывать как опасные медицинские отходы, в соответствии с установленными нормативами.
- Человеческие ткани и лабораторные отходы, образующиеся при работе с биологическим материалом, также обрабатывать как опасные медицинские отходы.
- Правильно утилизировать использованные одноразовые инструменты.

10. Медицинское оборудование

- С оборудованием, загрязненным кровью, другими биологическими жидкостями, выделениями, обращаться так, чтобы не допустить его контакта с кожей и слизистыми, загрязнения одежды и попадания возбудителей к другим пациентам или на окружающие предметы.
- Надлежащим образом мыть, дезинфицировать и стерилизовать многоразовое оборудование перед повторным использованием.

Библиография

1. *Occupational and non-occupational post-exposure prophylaxis for HIV infection (HIV-PEP): Joint ILO/WHO Technical Meeting for the Development of Policy and Guidelines: summary report*. Geneva, WHO, 2005 (<http://www.who.int/entity/hiv/topics/arv/HIV-PEPflyer081606.pdf>, accessed 28 November 2006).
2. Centers for Disease Control (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. *MMWR*, 2001, 50(RR-11):1–52.
3. Baggaley RF et al. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2006, 20:805–812.
4. Ducel G, Fabry J, Nicolle L, eds. *Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide*, 2nd ed. Geneva, WHO, 2002 (<http://www.who.int/csr/resources/publications/whocdscsreph200212.pdf>, accessed 27 October 2006).
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*, 2005, 54(RR-9) 1–17 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm>, accessed 6 December 2006).
6. Cardo DM et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 337:1485–1490.
7. Wade NA et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339(20):1409–1414.
8. Taha TE et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *The Lancet*, 2003, 362(9391):1171–1177.
9. Otten RA et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *Journal of Virology*, 2000, 74(20):9771–9775.
10. Van Rompay KK et al. Prophylactic and therapeutic benefits of short-term 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) administration to newborn macaques following oral inoculation with simian immunodeficiency virus with reduced susceptibility to PMPA. *Journal of Virology*, 2000, 74(4):1767–1774.
11. Almeda J et al. Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe. *Euro Surveillance*, 2004, 9:35–40 (http://www.rki.de/cln_006/nn_334588/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Prophylaxe/Leitlinien/non_occupational_exposure,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/non_occupational_exposure, accessed 8 November 2006).
12. Preventing nosocomial infections. In: Tietjen L, Bossemeyer D, McIntosh N. *Infection prevention guidelines for healthcare facilities with limited resources*. JHPIEGO 2003 Baltimore, MD USA (http://www.reproline.jhu.edu/English/4morerh/4ip/IP_manual/20_Nosocomial.pdf, accessed 17 November 2006).
13. *HIV post-exposure prophylaxis: guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS*, February 2004 ed. London, United Kingdom Department of Health, 2004 (<http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/08/36/40/04083640.pdf>, accessed 29 November 2006).
14. Roland ME et al. HIV RNA testing in the context of nonoccupational postexposure prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190:598–604.
15. De Cock KM et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*, 2000, 283(9):1175–1182.
16. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ*, 1992, 304:809–813.
17. Varghese B et al. Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002, 29:38–43.
18. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *The American Journal of Medicine*, 1997, 102:9–15.
19. Ippolito G et al. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA*, 1998, 280(1):28.

20. Leynaert B, Downs AM, De Vincenzi I. Heterosexual transmission of HIV: variability of infectivity throughout the course of infection. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 148:88–96.
21. Vittinghoff E et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 150(3):306–11.
22. Downs AM, De Vincenzi I. Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to the number of unprotected sexual contacts. European Study Group in Heterosexual Transmission of HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome Human Retrovirology*, 1996, 11(4):388–95.
23. Loria DB et al. HIV heterosexual transmission: a hypothesis about an additional potential determinant. *International Journal of Infectious Diseases*, 2000;4(2):100–6.
24. Royce R et al. Sexual transmission of HIV. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336(15):1072–8.
25. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *The American Journal of Medicine*, 1997, 102(Suppl. 5B):117–124.
26. Rich JD et al. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:37–39.
27. Quinn TC et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342:921–929
28. *Post exposure prophylaxis for HIV: guidelines and policies for the use of occupational and non-occupational post exposure prophylaxis (PEP) to human immunodeficiency Virus (HIV)*. Geneva, WHO, in press.
29. Kahn JO et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183(5):707–714.
30. Martin JN et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for sexual exposure to HIV does not lead to increases in high risk behavior: the San Francisco PEP Project. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 4–8 February 2001*.
31. Shih C-C et al. Postexposure prophylaxis with zidovudine suppresses human immunodeficiency virus type 1 infection in SCID-hu mice in a time-dependent manner. *The Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:625–627.
32. Tsai C-C et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science*, 1995, 270:1197–1199.
33. Tsai C-C et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mnc} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *The Journal of Virology*, 1998, 72:4265–4273.
34. Laporte A et al. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. *AIDS*, 2002, 16(3):397–405.
35. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:395–401.
36. Johnson S et al. Adverse effects associated with use of nevirapine in HIV postexposure for 2 health care workers [letter]. *JAMA*, 2000, 284:2722–2723.
37. Centers for Disease Control (CDC). Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures: worldwide, 1997–2000. *MMWR*, 2001, 49:1153–1156.
38. Grabar S et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 133(6):401–10.
39. United States National Library of Medicine. MedlinePlus drug information: amprenavir. Bethesda, MD, United States National Institutes of Health, 2005 (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a699051.html>, accessed 7 November 2006).
40. United States National Library of Medicine. MedlinePlus drug information: efavirenz. Bethesda, MD, United States National Institutes of Health, 2006 (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a699004.html>, accessed 7 November 2006).
41. Ridzon R et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 336:919–922.
42. United Kingdom Department of Health. *HIV infected health care workers: guidance on management and patient notification*. London, Department of Health Publications, 2002 (<http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/11/64/16/04116416.pdf>, accessed 17 November 2006).

43. Lot F et al. Probable transmission of HIV from an orthopaedic surgeon to a patient in France. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:1–6.
44. Ciesielski C et al. Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116:798–805.
45. *Universal precautions, including injection safety*. Geneva, WHO, (<http://www.who.int/hiv/topics/precautions/universal/en>, accessed 24 June 2006).
46. Prevention of occupational exposure to HIV: Occupational Safety and Health Administration bloodborne pathogens standard. Tallahassee, United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (<http://www.continuingeducation.com/nursing/hivexposure2/safety.html>, accessed 29 November 2006).
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for infection control in dental health-care settings: 2003. *MMWR*, 2003, 52(RR-17):1–61 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5217a1.htm>, accessed 11 October 2006).
48. Epidemic and Pandemic Alert and Response. *Aide-memoire: infection control standard precautions in health care*. Geneva, WHO, 2006 (http://www.who.int/csr/resources/publications/4EPR_AM2.pdf, accessed 27 October 2006).

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ВОЗ) – СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ, СОЗДАННОЕ В 1948 Г. И ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ КОТОРОГО СОСТОИТ В РЕШЕНИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ПРОБЛЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ. ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО ВОЗ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ ШЕСТИ РЕГИОНАЛЬНЫХ БЮРО В РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЯХ ЗЕМНОГО ШАРА, КАЖДОЕ ИЗ КОТОРЫХ ИМЕЕТ СВОЮ СОБСТВЕННУЮ ПРОГРАММУ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, НАПРАВЛЕННУЮ НА РЕШЕНИЕ КОНКРЕТНЫХ ПРОБЛЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ОБСЛУЖИВАЕМЫХ ИМИ СТРАН.

ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО ВОЗ ГОСУДАРСТВА-ЧЛЕНЫ

АВСТРИЯ
АЗЕРБАЙДЖАН
АЛБАНИЯ
АНДОРРА
АРМЕНИЯ
БЕЛАРУСЬ
БЕЛЬГИЯ
БОЛГАРИЯ
БОСНИЯ И ГЕРЦЕГОВИНА
БЫВШАЯ ЮГОСЛАВСКАЯ
РЕСПУБЛИКА МАКЕДОНИЯ
ВЕНГРИЯ
ГЕРМАНИЯ
ГРЕЦИЯ
ГРУЗИЯ
ДАНИЯ
ИЗРАИЛЬ
ИРЛАНДИЯ
ИСЛАНДИЯ
ИСПАНИЯ
ИТАЛИЯ
КАЗАХСТАН
КИПР
КЫРГЫЗСТАН
ЛАТВИЯ
ЛИТВА
ЛЮКСЕМБУРГ
МАЛЬТА
МОНАКО
НИДЕРЛАНДЫ
НОРВЕГИЯ
ПОЛЬША
ПОРТУГАЛИЯ
РЕСПУБЛИКА МОЛДОВА
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
РУМЫНИЯ
САН-МАРИНО
СЕРБИЯ
СЛОВАКИЯ
СЛОВЕНИЯ
СОЕДИНЕННОЕ КОРОЛЕВСТВО
ТАДЖИКИСТАН
ТУРКМЕНИСТАН
ТУРЦИЯ
УЗБЕКИСТАН
УКРАИНА
ФИНЛЯНДИЯ
ФРАНЦИЯ
ХОРВАТИЯ
ЧЕРНОГОРИЯ
ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА
ШВЕЙЦАРИЯ
ШВЕЦИЯ
ЭСТОНИЯ

ISBN 978-92-890-7299-1



ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО
SCHERFIGSVEJ 8
DK-2100 COPENHAGEN
DENMARK
ТЕЛ.: +45 39 17 17 17
ФАКС: +45 39 17 18 18
ЭЛ. АДРЕС: POSTMASTER@EURO.WHO.INT
WWW.EURO.WHO.INT