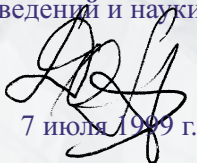


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



7 июля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель министра здравоохранения,
Главный государственный санитарный врач РБ

В.П. Филонов



8 июля 1999 г.

Регистрационный № 53-9905

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Минск 1999

Этиотропная терапия ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний

Основное учреждение-разработчик: Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Учреждения-соисполнители: Минский государственный медицинский институт
Республиканский центр профилактики СПИДа

Авторы: И.И. Кучеров, П.Г. Рытик, И.А. Карпов, П.К. Зубрицкий, Н.А. Росса, И.А. Подольская, М.О. Коржев

Рецензент: проф.В.М. Семенов

Методические рекомендации посвящены клинике, диагностике и основополагающим современным принципам этиотропной терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа и сопутствующих оппортунистических заболеваний. В них приведены наиболее часто употребляемые схемы лечения, дозировки препаратов и их побочные действия. Методические рекомендации предназначены для клиницистов, вирусологов, эпидемиологов лечебно-профилактических учреждений республики.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ЧАСТЬ I. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И СПИД	4
1. Введение	4
2. Клиническая картина	5
3. Лабораторная диагностика	9
4. Современные принципы терапии СПИДа	10
5. Лекарственные препараты для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции	14
ЧАСТЬ 2. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ	20
Химиотерапия оппортунистических болезней	20
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	32

ЧАСТЬ I. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И СПИД

1. Введение

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), впервые описанный в 1981 г., вызывается вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), открытым в 1983 г. К настоящему времени ВИЧ-инфекция (включая ее манифестную стадию — СПИД) распространилась по всем континентам и приобрела пандемический характер. Несмотря на заметные успехи в изучении этиологии, патогенеза, разработку высокочувствительных достоверных лабораторных методов диагностики, внедрение в практику довольно эффективных мер неспецифической профилактики и этиотропной терапии, ВИЧ-инфекция по-прежнему является одним из самых злобных заболеваний XX века, уносящим жизни самой активной части населения. До сих пор инфекция не утратила черт, присущих агрессивным, злокачественным заболеваниям: фатальности и всеобщей восприимчивости людей к заражению. В Беларуси на начало 1999 г. выявлено около 3-х тысяч ВИЧ-инфицированных. Однако есть все основания утверждать, что это лишь незначительная часть от фактического числа заразившихся. До сегодняшнего дня нерешенными остаются главные противоэпидемические вопросы. Как известно, интенсивные научные изыскания последних лет пока не привели к созданию надежных средств специфической профилактики ВИЧ-инфекции. Эффективная и безопасная вакцина продолжает оставаться нереализованной мечтой, так как каждый из более 40 созданных препаратов нуждается в проведении массовых испытаний на добровольцах. Параллельно с этим значительные усилия исследователей сосредоточены в последние годы на разработке средств специфической терапии ВИЧ-инфекции и химиопрофилактики СПИДа. Именно этому вопросу и посвящены настоящие методические рекомендации. Авторы, обобщив мировой опыт, поставили перед собой цель — дать характеристику наиболее часто используемых в практике схем комбинированной

этиотропной химиотерапии ВИЧ-инфекции, уточнить дозировку препаратов, спектр их побочного действия. Отдельным разделом представлены материалы специфической химиотерапии оппортунистических заболеваний.

2. Клиническая картина

ВИЧ-инфекция — заболевание, включающее спектр синдромов и различных СПИД-ассоциированных и так называемых индикаторных болезней.

Инкубационный период составляет от 1 до 3-х месяцев, после чего в сыворотке крови инфицированного появляются антитела к ВИЧ. У 5–6% иммунный ответ проявляется несколько позже — спустя 5–6 мес. после заражения.

Острая инфекция развивается у 50–90% больных. Наиболее часто она проявляется гриппо-нонуклеозоподобным синдромом, сопровождающимся умеренной лихорадкой, тонзиллитом, фарингитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. У некоторых пациентов наблюдаются кратковременная диарея, нестойкие кожные высыпания (папулезные, эритематозные, уртикарные, петехиальные). Иногда развивается серозный менингит. При клиническом осмотре выявляются увеличенные лимфоузлы, гиперемия зева, сыпь. Эта стадия, как правило, завершается благополучно в течение 2–3-х недель. Полагают, что клинический синдром является результатом активной иммунной реакции организма на внедрившийся ВИЧ. Необходимо помнить, что поиск антител к ВИЧ в период острой инфекции может не дать положительного результата, поскольку они появляются позже (в течение 3–6 мес. после заражения). Эта фаза заболевания приходится на период так называемого «сероконверсионного окна», после которого наступает бессимптомная фаза инфекции — вирусоносительство.

В этот период можно обнаружить лишь признаки лимфаденопатии и некоторых изменений в формуле крови на фоне четкой сероконверсии. Бессимптомная фаза может длиться достаточно долго (от 3-х до 10 лет, а иногда и более).

У большинства пациентов первым клиническим признаком ВИЧ-инфекции является возникающая без видимых причин генерализованная лимфаденопатия. Развивающаяся при этом гиперплазия лимфатических фолликулов сопровождается подавлением образования CD4-T-лимфоцитов («хелперов»), в результате чего нарушается нормальное соотношение элементов клеточноопосредованного иммунитета.

При дальнейшем прогрессировании инфекции наступает клиническая стадия СПИДа, когда на фоне нарастающей иммуносупрессии развиваются тяжелые, быстро прогрессирующие болезни и их синдромы, не встречающиеся у людей с нормально функционирующей иммунной системой. Эти болезни, согласно классификации ВОЗ, именуется СПИД-маркерными (индикаторными), или оппортунистическими инфекциями. Их принято подразделять на две группы. I группа — это те заболевания, которые развиваются только в условиях значительного иммунодефицита (уровень CD4-T-лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл крови). В таких случаях клинический диагноз ставят даже при отсутствии сведений о серологическом обследовании пациента. II группа — это заболевания, которые могут развиваться как на фоне тяжелого иммунодефицита, так и без него. Поэтому в таких случаях обязательно необходимо лабораторное подтверждение диагноза.

Все эти оппортунистические инфекции определяют «лицо» СПИДа как синдрома. На фоне иммунологической беззащитности организма они поочередно или одновременно выступают на передний план и играют главную роль в развитии патологического процесса, в который, как правило, вовлекаются несколько органов одновременно: (головной мозг, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт). Заболевания неуклонно прогрессируют и являются непосредственной причиной смерти больного.

Предложено несколько клинических классификаций ВИЧ-инфекции. Одна из первых была рекомендована ВОЗ. Она предусматривает стадии вирусоносительства, персистирующей лимфаденопатии, пре-СПИДа и СПИДа. Инструкцией же CDC (американский Центр по контролю за заболеваниями) допускается постановка диагноза «СПИД» даже в тех случаях, когда СПИД-индикаторные заболевания еще не развились, но уровень CD4-T-лимфоцитов в крови больного снижен до критически низкого показателя (200 клеток на 1 мкл и меньше).

В нашей стране с 1995 г. нашла признание классификация, предусматривающая следующие стадии болезни:

I. Острая инфекция

Чаще всего развивается между 6–12 неделями после инфицирования, но может появиться через 1 неделю, а иногда — и через 8–12 мес. Клиническая картина чаще всего проявляется мононуклеозоподобным синдромом с признаками асептического менингита или без них. Нередко эта стадия протекает субклинически.

II. Асимптомная инфекция (вирусоносительство)

Характеризуется отсутствием каких-либо клинических проявлений и симптомов. Диагностика осуществляется на основании данных эпидемиологического анамнеза и лабораторных исследований. Последние включают в себя поиск антител к ВИЧ в сыворотке крови, анализ форменных элементов крови с целью выявления лимфопении и тромбоцитопении, а также иммунологические методы, позволяющие определить количество CD4-Т-лимфоцитов («Т-хелперов») и CD8-Т-лимфоцитов («Т-супрессоров»).

III. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Характеризуется наличием выраженной лимфаденопатии в течение трех и более месяцев при отсутствии других видимых причин.

IV. Спид-ассоциированный комплекс (пре-Спид)

Характеризуется наличием:

1) «конституционального» состояния:

- «беспричинной» потерей массы тела более, чем на 10%;
- необъяснимой субфебрильной температуры на протяжении 3 мес. и более;
- немотивированной диареи, длящейся более 1 мес.;
- синдрома хронической усталости.

2) вторичных заболеваний:

- грибковых, вирусных, бактериальных поражений кожи и слизистых;
- повторного или диссеминированного опоясывающего лишая, локализованной саркомой Капоши;
- ворсистой лейкоплакией;
- повторных фарингитов и синуситов;

- туберкулеза легких;
- рецидивирующих вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных поражений внутренних органов.

V. Спид

Характеризуется развитием оппортунистических инфекций и опухолей (пневмоцистная пневмония, генерализованная саркома Капоши, токсоплазмоз мозга, кандидоз слизистой пищевода, бронхов и легких, диссеминированный микобактериоз, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, первичная лимфома мозга и др.).

3. Лабораторная диагностика

В основе лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции лежат методы обнаружения вирусспецифических антител с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Антитела к ВИЧ обычно появляются в течение первых 3 мес. после заражения, а у 5–9% — даже спустя 6 мес. и позже.

ИФА относится к так называемым скрининговым методам диагностики. В случае положительного результата этот же образец сыворотки крови исследуется подтверждающим тестом (метод иммунного блоттинга, или Вестерн-блот), с помощью которого можно обнаружить антитела к отдельным диагностически значимым белкам ВИЧ.

В последние годы для контроля за эффективностью лечения и составления прогноза особую роль отводят показателю так называемой «вирусной нагрузки» (ВН). Последний выражается количеством копий РНК ВИЧ в сыворотке/плазме крови, определяемым с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Низкий показатель ВН (менее 500 копий/мл) свидетельствует о медленном прогрессировании заболевания или его приостановке. Высокий уровень ВН (более 100.000 копий/мл), напротив, указывает на бурный процесс репликации возбудителя и прогрессировании болезни.

Помимо вирусспецифических методов диагностики применяются и другие, в т.ч. и иммунологические. Самый информативный из них — метод подсчета общего числа лимфоцитов, а также количества CD4- и CD8-T-лимфоцитов. Как правило, больные с высоким показателем ВН и низким уровнем CD4-T-лимфоцитов имеют плохой клинический прогноз.

4. Современные принципы терапии СПИДа

Лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа имеет двоякую направленность:

- а) подбор лекарственных средств для этиотропной антиретровирусной терапии;
- б) специфическая терапия и химиопрофилактика оппортунистических заболеваний.

Достигнутые за последние несколько лет успехи в терапии СПИДа позволяют надеяться, что с помощью современных научно обоснованных подходов можно уже в самом ближайшем будущем превратить ВИЧ-инфекцию в поддающееся контролю хроническое заболевание. Основания для такого оптимизма прибавляет тот факт, что в течение последних нескольких лет были получены убедительные данные в пользу того, что комбинация двух и более химиопрепаратов всегда оказывается более эффективной, чем любая монотерапия. Такой тактический подход почти гарантировано обеспечивает быстрое подавление репликации вируса в организме и препятствует появлению у возбудителя устойчивости к лекарственным средствам. Состоявшиеся недавно (1996 и 1998 гг.) XI и XII Международные конференции по СПИДу подвели итог многочисленным исследованиям клиницистов и рекомендовали в своих резолюциях ориентироваться на следующие положения:

- монотерапия должна быть заменена комбинацией 2–3 и более вирусспецифических препаратов, ингибирующих вирус на любой стадии его репликативного процесса;
- лечебно-профилактический курс химиотерапии должен проводиться неопределенно долго с использованием различных комбинаций лекарственных средств и схем их применения;
- контроль за эффективностью лечения должен осуществляться с помощью современных вирусологических и иммунологических лабораторных тестов. Стабилизация или снижение количества CD4-T-лимфоцитов и повышение показателя вирусной нагрузки свидетельствует об отсутствии терапевтического эффекта и, следовательно, о необходимости срочной замены применяемой схемы лечения.

Мнение большинства клиницистов склоняется к тому, что начинать лечение ВИЧ-инфекции следует как можно раньше, т.е. сразу же вслед за установлением диагноза. Высказывается даже мнение, что самый подходящий срок для этого — первая или вторая неделя после заражения (острая стадия ВИЧ-инфекции), когда вирусная нагрузка достигает наиболее высокого уровня. Однако этот период, как правило, клиницистами не контролируется, так как первые признаки ВИЧ-инфекции распознать очень трудно (они напоминают клинику ОРЗ), а сероконверсия в этот период еще отсутствует. Поэтому объективными критериями для *обязательного* начала лечения следует считать показатель CD4-T-лимфоцитов («хелперов») менее 500 клеток в 1 мкл, а уровень ВН — более 10 тыс. копий/мл. При показателе «хелперов», равном 350 клеток/мкл и ниже, к терапии следует приступить немедленно, даже не ориентируясь на показатели ВН.

Принципы комбинированной терапии. Наблюдения клиницистов, непосредственно оценивавших эффективность комбинированной терапии ВИЧ-инфекции, могут быть кратко сформулированы в следующих положениях:

1. Эффект комбинированной терапии зависит от дозы препаратов, применяемой схемы, длительности терапии и уровня вирусемии.
2. Одновременное введение препаратов всегда оказывает больший эффект, чем последовательный их прием.
3. Чем больше компонентов участвует в курсе комбинированной терапии, тем быстрее наступает ее эффект и длительнее сохраняются ее последствия (т.е. сочетание 4-х препаратов $> 3 > 2 > 1$).

4. Применение на начальном этапе лечения «ударной» («induction») терапии из 4–5-ти препаратов в течение 3–6 мес. с последующей ее заменой «поддерживающей» («maintance») стандартной 3-х валентной терапией существенно ускоряет подавление репликации ВИЧ и способствует большей эффективности проводимого лечения.

5. Длительный и прочный клинический эффект комбинированной терапии может быть достигнут как моноцелевой терапией (при использовании либо ингибиторов обратной транскриптазы, либо ингибиторов протеазы), так многоцелевой (нуклеозидные и нунуклеозидные ингибиторы обратной транскрип-тазы + ингибиторы протеазы).

Комментируя вышесказанные положения, следует акцентировать внимание на том, что в настоящее время в США и странах Западной Европы монотерапия с помощью азидитимидина (АЗТ) или других ингибиторов обратной транскриптазы (ревертазы) ВИЧ практически повсеместно вытесняется комбинированной терапией. Это связано, в первую очередь, с тем, что по истечении 6 мес. регулярного приема АЗТ у ВИЧ формируется лекарственная устойчивость на препарат, и тот может оказаться бесполезным для больного. По этой причине монотерапия АЗТ не оказывает заметного влияния на удлинение срока жизни больных СПИДом. Результаты специально проведенного эксперимента указывают на то, что даже раннее начало применения монотерапии (АЗТ или ДДИ) не давало пациентам никакого преимущества. Напротив, даже 2-компонентная комбинация (АЗТ + ДДИ или АЗТ + ДДЦ) неизменно увеличивали продолжительность жизни и сроки бессимптомного вирусоносительства.

5. Лекарственные препараты для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции

Начиная с момента открытия возбудителя СПИДа и до последнего времени обнадеживающие результаты испытаний были отмечены более чем у 120 химических соединений, однако, практическое применение нашли лишь некоторые из них. Так, на сегодняшний день разрешены к использованию для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции только 11 лекарственных химиопрепаратов (все они зарегистрированы в Комитете по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США). В табл. 1, 2, 3 приведены более подробные сведения об этих препаратах.

Обращаем внимание на рекомендации в отношении тактики назначенной химиотерапии, следуя которым можно избежать многих ошибок:

а) приступая к комбинированной химиотерапии, следует составить четкое представление о взаимодействии отдельных ее компонентов и уточнить порядок (последовательность) их приема;

б) целесообразно АЗТ изначально назначать в комбинации с другими ингибиторами обратной транскриптазы и протеазы, *за исключением* ставудина (это сочетание тормозит размножение CD4-Т-лимфоцитов);

в) если возникла необходимость изменить схему комбинированной терапии, не следует менять лишь один ее компонент. Лучше сразу заменить два или все три препарата. При этом следует отдавать предпочтение тем из них, которые ранее не использовались или имеют разный механизм действия и лишены сходных побочных эффектов;

г) не следует использовать АЗТ и ДДЦ для монотерапии. Лучше изначально их комбинировать друг с другом;

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИР)

Название (синонимы)	Форма выпуска	Доза (мг/сут)	Способ приема	Основные побочные эффекты	Взаимосовместимость
<i>Азидотимидин*</i> (AZT, АЗТ, зилувудин, ZDW, retrovir, тимозид)	капсулы 200 мг, таблетки по 100 и 300 мг	600 (на 2–3 приема)	с пищей либо за 1 ч до или после еды	анемия, лейкопения, миопатия, головная боль, тошнота	со всеми, кроме ставудина
<i>Лиданозин</i> (ЛДИ, DDI videx)	ароматизированная жевательная табл. 25, 50, 100, 150 мг	125×2 раза (при весе менее 60 кг), 200×2 раза (при весе более 60 кг)	натощак	панкреатит, невралгия периферических нервов, язвенный стоматит, умеренный подъем печеночных ферментов	избегать сочетания с зальцитабином
<i>Зальцита-бин*</i> (ДДЦ, DDC hivid)	капсулы 0,75 и 0,375 мг	2,25 мг (по 0,75 мг через каждые 8 ч)	за 1 ч до или через 2 ч после еды	периферическая нейропатия, панкреатит, анемия, афтозные язвы, артралгия, повышение почечных ферментов (иногда), сыпь	со всеми (с ДДИ использовать в качестве альтернативы)
<i>Ставудин</i> D + 4T zerit	табл. по 15, 20, 30 и 40 мг	30×2раза (при весе менее 60 кг) 40×2раза (при весе более 60 кг)	с пищей либо за 1 ч до или после еды	такие же, как у DDC, но менее выраженные	со всеми, кроме АЗТ (особенно эффективен в сочетании с ламивудином)
<i>5. Ламивудин</i> (3ТС, epivir)	табл. по 150 мг	300 (на 2 приема)	с пищей либо за 1 ч до или после еды	изредка — головная боль, диарея, сыпь	малоактивен при монотерапии, усиливает действие АЗТ и ставудина

**Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
ненуклеозидной природы (ННИР)**

Название (синонимы)	Форма выпуска	Доза (мг/сут)	Способ приема	Основные побочные эффек- ты	Взаимосовмести- мость
<i>1.Невира-пин (viramun)</i>	таблетки по 200 мг	400 (200×2 раза) (в первые 1– 2 недели по 200 мг в су- тки)	за 1 ч до или после еды	макулярная сыпь, редко миалгия, умерен. подъем печеночных фер- ментов, тромбоци- топения, лихорад- ка, экзантема	монотерапия не проводится. Наи- более употребле- телен в сочетании 3- х компонентной комбинации с АЗТ + ДДИ
Делавирдин (rescriptor)	таблетки по 100 мг	1200 (по 400×3 раза)	натощак	кожные высыпа- ния, редко лихо- радка	применяется в комбинации с АЗТ, ДДИ, ДДЦ и индинавиром

Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП)

Название (синонимы)	Форма выпуска	Доза (мг/сут)	Способ приема	Основные побочные эффекты	Взаимосовместимость
<i>Саквина- вир*</i> (инви- раза)	капсулы по 200 мг	1800 (на 3 приема)	с жирной пи- щей, запивая грейпфрутовым соком	тошнота, диа- рея, редко — головная боль	применяется в комбина- ции с ингибиторами ОТ
<i>Рито- навир</i> (norvir)	таблетки по 100 мг	1200 (на 2 приема)	во время еды, запивая моло- ком	астения, дис- пепсия, ред- ко — рвота	эффективная комбина- ция с АЗТ и ламивуди- ном. Успешное сочета- ние с саквинавиром
<i>Инди- навир</i> (crivivan)	капсулы по 200 мг таб- летки по 400 мг	2400 (на 3 приема). При сочета- нии с дела- вирдином — 600×3 раза	натощак или через 1–2 ч по- сле еды	почечно- каменная бо- лезнь (у 5% лиц). Редко — головная боль, тошнота, рвота, умеренная ги- пербилируби- немия	хорошо сочетается со всеми ингибиторами ОТ. Активность повышается при сочетании с дела- вирдином. Осторожно под- ходить к замене на рито- навир и наоборот из-за формирующейся пере- крестной устойчивости ВИЧ к этим препаратам
<i>Нель- финавир*</i> (vira-sept)	таблетки по 250 мг	750 (на 3 приема)	во время еды	умеренная диа- рея, редко — общая слабость и утомляемость	хорошо сочетается со всеми нуклеозидными ингибиторами ОТ

* препараты зарегистрированы Республиканским центром экспертиз и испытаний РБ и уже разрешены к клиническому применению на территории Республики Беларусь. Все другие упомянутые ингибиторы ВИЧ могут быть приобретены за пределами страны (в частности, в Российской Федерации) или получены в процессе лечения за рубежом

д) из доступных ингибиторов протеазы лучше других больные переносят саквинавир. Он не пригоден для монотерапии. Лучше его комбинировать с нуклеозидными ингибиторами ОТ или с ритонавиром;

е) ранние стадии СПИДа лучше лечить комбинацией АЗТ, ламивудина и ритонавира (существенно повышается количество CD4-T-лимфоцитов и понижается уровень ВН);

ж) побочный эффект невирапина (сыпь) можно снизить, уменьшив в течение первых двух недель дозу препарата в 2 раза (до 200 мг в сутки).

Накопленный к настоящему времени опыт комбинированной химиотерапии ВИЧ-инфекции не позволяет расценивать имеющиеся антиретровирусные препараты как средства, радикально излечивающие болезнь. Тем не менее, совершенно очевидно, что квалифицированное их использование продлевает жизнь пациенту, предупреждает развитие иммунодефицита и тяжелых оппортунистических заболеваний, замедляя тем самым развитие СПИДа.

Представленные в отчете ООН/СПИД (UN/AIDS) и ВОЗ данные свидетельствуют о том, что с помощью комбинированной химиотерапии в США удалось в 4,5 раза отодвинуть срок наступления манифестации ВИЧ-инфекции или смертельного исхода. В этом же отчете приведены данные о необыкновенной популярности комбинированной химиотерапии в этой стране: если в 1994 г. она применялась лишь у 25%, то в середине 1997 г. ею было охвачено 94% лечившихся в клинике пациентов. Сходная ситуация складывается и в странах Западной Европы: широкое применение в них комбинированной антиретровирусной терапии позволило в течение двух последних лет снизить количество смертельных исходов от СПИДа на 38% (в 1995 г. умерло 23954 чел., а в 1997 г. — 17874 чел.).

Резолюция XII Международной конференции по СПИДу (1998 г.) ориентирует клиницистов на следующие, проверенные практикой схемы комбинированной этиотропной химиотерапии:

1. Азидотимидин (НИР) + диданозин (НИР) + индинавир (ИП).
2. Диданозин (НИР) + ставудин (НИР) + нельфинавир (ИП).
3. Азидотимидин (НИР) + зальцитабин (НИР) + ритонавир (ИП).
4. Азидотимидин (НИР) + ламивудин (НИР) + саквинавир (ИП).
5. Ставудин (НИР) + ламивудин (НИР) + ритонавир (ИП) + саквинавир (ИП).

Каждая из рекомендованных схем может быть дополнена одним из нуклеозидных ингибиторов ревертазы (ННИР) — делавердином или невирапином. Отметим попутно, что самой популярной в США схемой терапии (1997 г.) была: азидотимидин (НИР) + ламивудин (НИР) + индинавир (ИП). Она применялась у 10,8% лечившихся пациентов.

ЧАСТЬ 2. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

2.1. Химиотерапия оппортунистических болезней

Ориентируясь на этиологическую принадлежность, оппортунистические болезни можно подразделить на следующие группы:

1. Инфекции, вызываемые *P. carinii* (воспалительные процессы в легких).
2. Микоплазменные инфекции, вызываемые *M. avium* (преимущественно легочной локализации).
3. Протозойные инвазии, грибковые инфекции (генерализованные и локализованные формы, преимущественно в мозгу и легких).
4. Цитомегаловирусная инфекция (чаще других встречаются легочная, желудочно-кишечная, печеночная и глазная локализации).
5. Инфекции, вызванные вирусами группы герпеса (преимущественное поражение слизистых рта, гениталий, ткани головного мозга, кожи туловища).
6. ВИЧ-ассоциированные онкологические поражения кожи и висцеральных органов.

2.1.1. Пневмоцистная пневмония

Является самым частым осложнением СПИДа: от нее страдают около 75% ВИЧ-инфицированных. Как правило, тяжесть этого заболевания не соответствует выраженности клинических проявлений (массивные патологические изменения в легочной ткани при умеренной температурной реакции, редком кашле по утрам, слабой одышке). Решающая роль в диагностике отводится рентгенологическому обследованию, при котором у 2/3 больных видны следы диффузных и перехиллярных инфильтратов, чаще локализующиеся в верхних долях легких. Значительное подспорье оказывает и микроскопия мазков мокроты, с помощью которой подтвердить диагноз удастся у 50–80% заболевших. В тех случаях, когда с помощью бронхоскопии удастся добыть бронхоальвеолярный лаваж, чувствительность микроскопического метода повышается до 95%. Считается, что пневмоцистная пневмония развивается у тех ВИЧ-инфицированных, у которых уровень CD4-T-лимфоцитов длительное время остается предельно низким (250 клеток/мкл и ниже).

Препараты, применяемые для химиотерапии сопровождающих ВИЧ-инфекцию легочных заболеваний (и в частности, пневмоцистную пневмонию), приведены в табл. 4.

Всем ВИЧ-инфицированным лицам, ранее перенесшим пневмоцистную пневмонию, настоятельно рекомендуется пройти противорецидивный курс химиотерапии. В первую очередь эти рекомендации касаются тех, у кого показатель клеточного иммунитета (количество CD4-T-лимфоцитов) достиг критического уровня — 200 кл./мкл и ниже. Если этот ориентир отсутствует, следует руководствоваться такими критериями, как появление признаков кандидозного поражения слизистой рта или сильное похудание пациента.

**Химиопрепараты, применяемые для лечения
пневмоцистной пневмонии**

Название препарата	Дозировка, схема лечения	Возможный побочный эффект
Триметопримсульфа-метоксазол (Trimethoprim-sulfamethoxazole)	дневная доза — 15 мг/кг. Прием per os или в/венно. Курс лечения — 2–3 недели	тошнота, рвота, лекарственная сыпь, анемия, нейтропения, гепатит, синдром Стивена—Джонсона
Триметоприм (Trimethoprim) с дапсоном (Dapsone)	дневная доза: триметаприм — 15 мг/кг, per os; дапсон — 100 мг, per os. Курс лечения — 2–3 недели	тошнота, лекарственная сыпь, гемолитическая анемия, метгемоглобинемия
Пентамидин (Pentamidine)	дневная доза — 3–4 мг/кг в/венно. Курс лечения — 2–3 недели	гипотензия, гипогликемия, анемия, нейтропения, панкреатит, гепатит
Примакин (Primaquine) с клиндамицином (clindamycin)	дневная доза: примакин — 15–30 мг per os; клиндамицин — 1800 мг (дозу разбить на 3 приема), per os. Курс лечения — 2–3 недели	гемолитическая анемия, метгемоглобинемия, нейтропения, колит
Атоваквон (Atovaquone)	разовая доза — 750 мг, per os, 3 раза в день. Курс лечения — день	лекарственная сыпь, подъем аминотрансферазы, анемия, нейтропения
Триметрексат (Trivetrexate)	применяется в случае неэффективности всех других препаратов. Дневная доза — 45 мг/м, в/венно, вместе с лейковорином кальция. Курс лечения — 3 недели	лейкопения, лекарственная сыпь

Профилактика рецидивов пневмоцистной пневмонии предусматривает применение тех же химиопрепаратов, которые больной получал при лечении острой формы болезни. Чаще других используется комбинированный препарат триметоприм с сульфаметоксазолом. В отличие от лечебного курса профилактику обычно начинают с приема по одной таблетке двоянного препарата с интервалом в 1–2 дня. По истечении нескольких недель эта дозировка рассчитывается уже на ежедневный прием, т. е. по 1 таблетке в день. В случае появления аллергических высыпаний в схему лечения включают дифенгидрамин (difenhydramine) — по 25–50 мг per os, через каждые 4 ч. Однако успешная десенсибилизация отмечается лишь примерно у 40% лечившихся.

Существенного эффекта удастся добиться при профилактике пневмонии аэрозольной формой пентамидина (месячная дозировка — 300 мг). Побочные реакции в этом случае отмечаются гораздо реже. Есть мнение, что этот препарат все же уступает триметоприм-сульфаметоксазоловой профилактике.

В заключение несколько слов о применении кортикостероидной терапии. Недавно было показано, что безотлагательное назначение преднизолона больным пневмоцистной пневмонией средней и тяжелой формами оказывало выраженный терапевтический эффект: выздоровление наступало быстрее, ремиссии были более продолжительными. Рекомендуется следующая схема лечения. На протяжении первых 5 сут больные получают препарат (разовая доза — 40 мг) два раза в день, затем еще 5 сут эта же доза вводится один раз в сутки и после этого, вплоть до полного выздоровления больной получает ежесуточно половинную дозу (20 мг) препарата.

Следует упомянуть, что некоторая осмотрительность должна соблюдаться в тех случаях, когда курс антибиотиков (например, при лечении пневмонии) вынужденно сочетается с приемом АЗТ: такая комбинация может оказывать токсическое действие на костный мозг.

2.1.2. Микобактериальные инфекции

К ним относятся сходные между собой инфекционные заболевания преимущественно легочной локализации, вызываемые различными вариантами *M. avium*. Наиболее распространенным видом у человека является *M. avium intracellulare*. Вызываемая им патология в значительной мере сходна с той, которая присуща *M. tuberculosis*. Являясь активным иммуносупрессором, *M. avium* находит предпочтительными для своего размножения именно те условия, которые свойственны ВИЧ-инфицированному организму. Именно по этой причине микобактериальные инфекции чаще других (уступают лишь *P. carinii*) можно обнаружить у больных СПИДом: их присутствие можно зафиксировать у каждого третьего ВИЧ-инфицированного лица. Установлено, что критическое снижение уровня CD4-Т-лимфоцитов (50 кл/мкл и ниже) сопровождается резким подъемом инфицированности больных *M. avium intracellulare*.

Наиболее эффективным препаратом для лечения микобактериальных инфекций у таких больных является рифабутин (*rifabutin*). Препарат назначается (суточная доза — 300 мг) лишь в тех случаях, когда показатель CD4-Т-лимфоцитов приближается к 75–100 кл/мкл. При этом следует исключить у пациентов наличие очагов активного туберкулеза легких, поскольку применяемый для его лечения рифампин индуцирует перекрестную устойчивость возбудителей к обоим препаратам. В тех случаях, когда лечение обоих заболеваний совпадает по времени, рифампин лучше заменить изониазидом. Наиболее частым осложнением при приеме рифамбутина являются аллергические кожные высыпания и нарушение функций печени.

Среди других средств лечения и профилактики инфекций, вызываемых *M. avium*, наиболее эффективен кларитромицин (Clarithromycin). Разовая доза (препарат принимается per os 2 раза в сутки) — 750–1000 мг. Наибольший эффект достигается тогда, когда лечение этим препаратом сочетается со следующими лечебными средствами (по меньшей мере, с двумя из них):

- 1) клофазимин (Clofazimine) — принимается per os, один раз в сутки, в дозе 100 мг на прием;
- 2) этамбутол (Ethambutol) — дневная доза 15 мг/кг (максимально — 1 г), per os;
- 3) рифампин (Rifampin) — дневная доза 10 мг/кг (максимальная доза — 600 мг);
- 4) ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) — принимается per os, 2 раза в день по 750 мг;
- 5) амикацин (amikacin) — вводится в/в, 1–2 раза в сутки в дозе 7,5 мг/кг, в течение 2–4-х недель.

В качестве побочных явлений отмечается развитие воспалительных реакций в печени, появление в процессе лечения тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области, расстройства стула, иногда — аллергической экзантемы.

2.1.3. Протозойные инвазии, грибковые инфекции.

Эта группа оппортунистических болезней включает в себя множество протозойных и грибковых инфекций, объединяемых одной особенностью — поражением лиц с нарушенным иммунологическим статусом. Наиболее значимыми их представителями являются:

- токсоплазмоз (чаще всего возбудитель локализуется в легких и ЦНС);
- криптоспоридиоз (поражает слизистую кишечника);
- кандидоз (различают генерализованные, висцеральные и поверхностные формы инфекции);

– криптококкоз — подострый или хронический микоз (поражает мозг, легкие, кожу, слизистые оболочки).

Следует отметить, что почти все известные приемы и лечебные средства этих заболеваний рассчитаны на длительное применение и имеют главной своей целью продлить состояние ремиссии как можно дольше.

Токсоплазмоз. Основным средством лечения токсоплазмоза является пириметамин (pyrimethamine), который, в зависимости от применяемой терапевтической схемы, комбинируют с сульфадиазином (sulfadiazine) или клиндамицином (clindamycin).

1-ая схема лечения предусматривает однократный прием (per os) ударной дозы (100–200 мг) пириметамина, после чего дозировка препарата понижается до 50–75 мг в день. Параллельно больному назначают сульфадиазин по 1–1,5 г per os 4 раза в день, вместе с фолиевой кислотой (дневная доза — 10 мг). Курс лечения длится 4–8 недель, после чего дозировка всех трех компонентов уменьшается в два раза и лечение продолжается до полного выздоровления.

2-ая схема лечения начинается с тех же ударной и поддерживающей доз пириметамина, после чего в схему лечения включают клиндамицин — по 600 мг per os через каждые 6 ч в течение 4–8 недель в сочетании с фолиевой кислотой (10 мг в день). Продолжают лечение половинными дозами этих же препаратов.

При лечении токсоплазменной инфекции пириметамином у некоторых больных появляется аллергическая экзантема, иногда они жалуются на болевые ощущения в абдоминальной области, тошноту. Описаны случаи развития лейкопении.

Некоторый положительный эффект на токсоплазмозную инфекцию оказывают такие препараты, как триметаприм-сульфаметаксазол или комбинация пириметамина (недельная доза препарата — 25 мг) и дапсона (100 мг в день).

Криптококковые микозы и, в частности, криптококковые менингиты неплохо поддаются лечению амфотерицином В (amphotericin В) — дневная доза 0,6 мг/кг (максимальная суточная доза не должна превышать 1,5 г). Лечение амфотерицином иногда сопровождается лихорадочной реакцией, развитием анемии с сопутствующими гипокалиемией и азотемией.

В качестве замены этому препарату выбран флюконазол (fluconazole) — по 400 мг на ежедневный прием *per os* в течение 6-ти недель, а затем дневная дозировка уменьшается в 2 раза. Этот препарат с успехом применяется также для лечения грибковых поражений слизистых пищевода и геиталий (по 100–200 мг в день в течение 2-х недель). Иногда его заменяют кетоконазолом /ketoconazole/ (по 200 мг 2 раза в день, *per os*, в течение 2-х недель). При лечении грибковых поражений флюконазолом и кетоконазолом у некоторых больных были обнаружены признаки дисфункции печени.

2.1.4. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция

Одно из наиболее распространенных оппортунистических заболеваний при СПИДе. Клиницисты выделяют желудочно-кишечные (диаррея с появлением крови в стуле, панкреатит), печеночные, легочные (чаще всего у реципиентов при трансплантации костного мозга, но регистрируются и у ВИЧ-инфицированных) и невралгические формы ЦМВ-инфекции (полирадикулоневриты, энцефалиты).

В качестве противовирусных лекарственных средств при ЦМВ-инфекции используют 2 препарата. Один из них ганцикловир (ganciclovir, аналог ацикловира). Его назначают по 5–10 мг/кг в/венно, через 12 ч в течение 2-х недель, после чего следует поддерживающая терапия в дозе 5–7 мг/кг в течение одной недели. При появлении признаков почечной недостаточности дозировка препарата уменьшается. У некоторых больных (главным образом, у принимающих ганцикловир одновременно с AZT) препарат довольно часто вызывает гематологические нарушения (нейтропению).

Второй препарат — фоскарнет (foscarnet) — вводится в/венно, по 60 мг/кг через каждые 8 ч. Начальный курс длится 10–14 дней, после чего дозу повышают до 90 мг/кг, но вводят один раз в день. И в этом случае следует следить за функцией почек. Из других побочных явлений обращают внимание на возможное развитие гипокалиемии, гипокальциемии, гиперфосфатемии и азотемии. Часто во время лечения у больного развиваются диспептические явления, среди которых преобладает тошнота.

Хороший клинический эффект дает и сочетание АЗТ с фоскарнетом: оно обеспечивает довольно длительную ремиссию и удлиняет срок жизни больным СПИДом, особенно по сравнению с пациентами, лечившихся комбинацией АЗТ и ганцикловира. Однако курс лечения фоскарнетом в таком случае длится несколько дольше, а сам препарат применяется в виде капельных инъекций.

2.1.5. Герпесвирусные инфекции

Как и ЦМВ-инфекция, в основном развиваются при иммунодефицитных состояниях, а следовательно — и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Среди представительной группы герпетических вирусов наиболее часто у больных СПИДом обнаруживают заболевания, вызванные вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), а также «герпесом-зостер» (вирус ветряной оспы), вызывающим опоясывающий лишай. Вирусы простого герпеса поражают преимущественно слизистые рта (ВПГ-1) или генитальной сферы (ВПГ-2). Оба вируса могут инфицировать плод внутриутробно и послужить причиной врожденных уродств. В отдельных случаях очаги поражения локализуются в мозгу или роговице глаза (как правило, это свойственно ВПГ-1).

При инфекции «герпес-зостер» характерные для нее кожные высыпания локализуются, в основном, по ходу ветвей нервов и сосредоточиваются преимущественно на коже грудной клетки, поясницы, иногда — в области шеи или по ходу ветвей тройничного нерва. Ведущим симптомом опоясывающего лишая является выраженный болевой синдром на месте экзантемы. В осложненных случаях инфекция может развиваться в диссеминированную форму, когда пустулезные высыпания появляются во внутренних органах и даже в мозгу, вызывая различные невралгические нарушения, вплоть до энцефалита.

Лекарственная терапия вызываемых ВПГ инфекций основывается прежде всего на применении ацикловира. Больным с подозрением на герпетический энцефалит рекомендуется незамедлительно, до установления окончательного диагноза ввести в/венно ацикловир (разовая доза — 10 мг/кг через каждые 8 ч в течение 10 сут). Диссеминированные формы неонатальной инфекции и у лиц с подавленным иммунитетом лечат по той же схеме, уменьшив дозировку препарата в 2 раза (до 5 мг/кг) и сократив курс лечения до 5 дней. Возможна и поверхностная аппликация препарата. В этом случае пользуются его 5% раствором.

Лабиальный и генитальный герпесы обычно поддаются лечению при применении следующей схемы: на протяжении 7–10 дней ежедневно по 1 г (доза делится на 5 приемов, т.е. составляет около 200 мг) ацикловира. В том случае, если в результате лечения возникают устойчивые к препарату формы инфекции, ацикловир обычно заменяют на фоскарнет (foscarnet). Последний вводится в/венно в дозе 40–60 мг/кг через каждые 8 ч. Эти же препараты рекомендованы и для больных, страдающих опоясывающим лишаем. Однако доза ацикловира в этом случае увеличивается до 800 мг на один прием (per os 5 раз в сутки в течение 7–10 дней). Фоскарнет принимается по той же схеме, как и при ВПГ-инфекции.

Среди побочных явлений специфической ВПГ-инфекции терапии указывают на возможное нарушение функции почек у больных, получавших фоскарнет.

2.1.6. ВИЧ-ассоциированные онкологические поражения кожи, мозга и висцеральных органов

Согласно данным американского Центра контроля заболеваемости (CDC), перечень важнейших клинических проявлений СПИДа включает, по меньшей мере, 4 ассоциированных с ВИЧ вида онкологической патологии: саркому Капоши, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому мозга и цервикальную карциному. Чаще других встречаются первые два заболевания, особенно саркома Капоши.

Саркома Капоши. По данным того же CDC, саркоматозное поражение кожи, если оно обнаружено у пациентов моложе 60 лет, почти гарантированно свидетельствует об инфицированности ВИЧ. На начальной стадии болезни вполне уместным оказывается применение интерферона, поочередное введение винкристина (vincristine) и винбластина (vinblastine) либо ограниченная рентгенотерапия наиболее пораженных участков кожи. Позже, по мере выявления висцеральных форм болезни, обычно прибегают к комбинированной химиотерапии даунорубицином (daunorubicin), блеомицином (bleomycin) и винбластином. В качестве побочных эффектов на первый план выступают невриты периферийных нервов, лихорадочная реакция, кардиотоксикоз, подавление функции костного мозга.

Неходжкинская лимфома, похоже, приобретает в последнее время все более агрессивный характер. Выходя за пределы лимфоузлов, лимфома преимущественно (примерно, в 90% случаев) избирательно поражает центральную нервную систему. В таких случаях чаще всего прибегают к рентгенотерапии. Десеминированные формы болезни с некоторым успехом лечат и химиопрепаратами, чаще других применяя комбинацию циклофосфида (cyclophosphamide), доxorубина (doxorubicine), винкристина и преднизона (prednisone) — так называемый препарат СНОР. Недавно на смену ему (или для разнообразия курса лечения) пришла новая лечебная пятикомпонентная композиция — препарат М-ВАСОД (metotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone). На заключительном этапе лечения к этой композиции добавляют филграстим (filgrastim) — так называемый гранулоцит-стимулирующий фактор (G-CSF).

Что касается часто обнаруживаемой *цервикальной карциномы* (она встречается примерно у 40% ВИЧ-инфицированных женщин), то именно она чаще всего служит непосредственной причиной гибели пациентки. По крайней мере, это случается гораздо чаще, чем по вине самого ВИЧ. Методы лечения (как хирургические, так и терапевтические) принципиально не отличаются от тех, которые применяются в акушерско-гинекологической практике. Как правило, лечение проводится в стационарных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, еще раз обращаем внимание на то, что изложенная в настоящем руководстве тактика борьбы с ВИЧ-инфекцией направлена прежде всего на профилактику развития СПИДа с помощью комбинированной этиотропной (антиретровирусной) химиотерапии. Лечение же только лишь сопутствующих ВИЧ-инфекции оппортунистических заболеваний несомненно облегчает страдания больного, но редко помогает избавиться от них на длительный срок.

Хотелось бы также отметить, что в настоящее время на территории Беларуси зарегистрированы и разрешены к клиническому применению 4 препарата (азидотимидин, зальцитабин, саквинавир и нельфинавир), подавляющих размножение ВИЧ в организме инфицированного. Ведутся работы по поиску новых веществ с анти-ВИЧ-направленностью. Конечной целью этих работ является замена дорогостоящих импортных препаратов на отечественные или, по крайней мере, использование некоторых из них в качестве компонентов при комбинированной антиретровирусной терапии.