

**"Методические рекомендации. Профилактика и
лечение сопутствующих заболеваний
(туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) у
взрослых и подростков, больных
ВИЧ-инфекцией"(утв. Минздравсоцразвития РФ
29.12.2006 N 7126-РХ)**

Документ предоставлен **КонсультантПлюс**

www.consultant.ru

Дата сохранения: 16.06.2012

Утверждаю
Заместитель Министра
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
Р.А.ХАЛЬФИН
29 декабря 2006 г. N 7126-RX

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ТУБЕРКУЛЕЗА, ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ И ИППП) У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Настоящие Методические рекомендации подготовлены Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации в соответствии с условиями Соглашения между Российской Федерацией и Международным банком реконструкции и развития о займе для финансирования проекта "Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИДа" N 4687-RU в рамках подготовки нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний (Приказ Минздравсоцразвития России от 1 апреля 2006 г. N 251 "О создании Рабочей группы по подготовке нормативных правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний") при участии ФГУ "Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора" (д.м.н., профессор Кравченко А.В.), Центра противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией (д.м.н. Фролова О.П.), ФГУ "Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт" Росздрава (к.м.н. Китаева Н.В.), Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом (к.м.н. Ганкина Н.Ю.).

Методические рекомендации предназначены для специалистов медицинских организаций, осуществляющих лечебную помощь больным ВИЧ-инфекцией, а также для врачей-интернов, клинических ординаторов, аспирантов по специальностям: "Инфекционные болезни", "Фтизиатрия", "Дерматовенерология", "Терапия", "Врач общей практики".

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти-HBc	Антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
Анти-HBe	Антитела к HBe антигену вируса гепатита В
Анти-HBs	Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
Анти-HCV	Антитела к вирусу гепатита С
Анти-HDV	Антитела к вирусу дельта-гепатита
АЛТ	Аланиновая аминотрансфераза
АРВП	Антиретровирусные препараты
АСТ	Аспарагиновая аминотрансфераза
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ, HBV	Вирус гепатита В
ВГН	Верхняя граница нормальных значений
ВГС, HCV	Вирус гепатита С
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВЛГ	Вирус простого герпеса
ВПЧ	Вирус папилломы человека
ГГТ	Гамма-глутамилтрансфераза
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома
ИГА	Индекс гистологической активности
ИП	Ингибиторы протеазы ВИЧ
ИППП	Инфекции, передаваемые половым путем
ИФ	Индекс фиброза
ИФА	Иммуноферментный анализ

ИФН	Интерферон
МБТ	Микобактерии туберкулеза
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
ПегИФН	Пегилированный интерферон
ПТТ	Противотуберкулезная терапия
ПТД	Противотуберкулезный диспансер
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РВО	Ранний вирусологический ответ
РСК	Реакция связывания комплемента
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	Туберкулез
ТТГ	Тиреотропный гормон
УВО	Устойчивый вирусологический ответ
ХГВ	Хронический гепатит В
ХГС	Хронический гепатит С
Ф-АЗТ	Фосфазид
ABC	Абакавир
APV	Ампренавир
ATV	Атазанавир
D4T	Ставудин
ddI	Диданозин
DRV	Дарунавир
EFV	Ифавиренц
IDV	Индинавир
HBsAg	HBs-антитела к вирусу гепатита В
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
LPV	Лопинавир
NFV	Нелфинавир
NVP	Невирапин
RBV	Рибавирин
RTV	Ритонавир
SQV	Саквинавир
SQV FTV	Саквинавир в твердых желатиновых капсулах
SQV INV	Саквинавир в мягких желатиновых капсулах
T-20	Энфувиртид
ZDV	Зидовудин
3TC	Ламивудин

1. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией

По данным ВОЗ у 11,4 из 39 млн. людей, страдающих ВИЧ-инфекцией, она сочетается с туберкулезом. В настоящее время туберкулез - это основная причина смерти больных ВИЧ-инфекцией. При относительно небольшом, на первый взгляд, числе больных ВИЧ-инфекцией, имеющих туберкулез в России (около 7 тыс. человек активный и около 10 тыс. все случаи), прогноз его дальнейшего распространения крайне неблагоприятен. Во многих странах, переживающих эпидемию ВИЧ-инфекции, отмечалась аналогичная, так называемая "фаза затишья по туберкулезу", продолжавшаяся 5 - 10 лет с начала распространения ВИЧ-инфекции, после чего начиналась эпидемия туберкулеза.

1.1. Выявление туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции и до развития выраженного иммунодефицита рекомендуется определять больных, входящих в группу высокого риска заболевания туберкулезом, для последующего динамического наблюдения за ними фтизиатра,

который на стадиях ВИЧ-инфекции 4Б, 4В и 5, когда разовьется иммунодефицит, мог бы своевременно назначить превентивное или основное лечение туберкулеза.

Для выделения лиц с высоким риском заболевания туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции рекомендуется проводить следующие мероприятия:

1. Всех вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией осматривает фтизиатр, отмечая в амбулаторной карте подробный анамнез в отношении повышенного риска заболевания туберкулезом.

При этом больного информируют о туберкулезе и мерах его профилактики и рекомендуют ему при появлении клинических проявлений, характерных для туберкулеза (кашель с мокротой и др.), немедленно явиться к фтизиатру для внепланового смотра и обследования.

2. Сразу при взятии на учет и далее 1 - 2 раза в год (в зависимости от степени риска заболевания туберкулезом и стадии ВИЧ-инфекции, таблицы 1 - 4) проводят лучевую диагностику органов грудной полости (создается рентгенологический архив на больного).

3. При постановке пациентов на учет по поводу ВИЧ-инфекции проводят туберкулиновую пробу (2 ТЕ), а затем в период динамического наблюдения ее ставят 1 - 2 раза в год (в зависимости от степени риска заболевания туберкулезом и стадии ВИЧ-инфекции, таблицы 1 - 3), с регистрацией результатов в карте диспансерного наблюдения.

В период динамического наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией при выявлении гиперергии, выраженной или нарастания реакции на туберкулин фтизиатром в индивидуальном порядке с учетом стадий ВИЧ-инфекции и объективных данных решается вопрос о назначении больному противотуберкулезных препаратов.

У лиц, выделяющих мокроту, проводят ее исследование на наличие микобактерий туберкулеза. В случае появления клинических или лабораторных проявлений внелегочного туберкулеза при возможности проводят бактериологическое исследование соответствующего отделяемого и/или другие показанные методы обследования.

Всем больным ВИЧ-инфекцией из группы риска заболевания туберкулезом, госпитализируемых в связи с ухудшением общего состояния, рекомендуется осмотр фтизиатра.

Диспансерное наблюдение за пациентами страдающими ВИЧ-инфекцией из группы высокого риска заболевания туберкулезом (но без клинических проявлений) осуществляется фтизиатром в кабинете скрининговой диагностики в Центре СПИД.

Пациенты с симптомами туберкулеза направляются в кабинет референс-диагностики на базе ПТД. Суть организации кабинета референс-диагностики заключается в наличии отдельного входа в него. Таким образом, достигается минимизация пересечения эпидемиологически опасных по туберкулезу больных и пациентов, приходящих в ПТД для диагностического обследования с различного генеза иммунодефицитами.

1.1.1. Скрининговое обследование на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией

На стадиях ВИЧ-инфекции 2, 3 и 4А туберкулез имеет типичное течение, поэтому скрининговое обследование в этот период проводится так же, как у граждан без ВИЧ-инфекции (таблица 1).

Таблица 1

ПЛАНОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ТУБЕРКУЛЕЗ НА СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 2, 3, 4А В ОТСУТСТВИИ ИММУНОДЕФИЦИТА У ЛИЦ, НЕ ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Методы исследования	Кратность	Примечание
Лучевая диагностика органов грудной полости	1 раз в год	
Туберкулиновидиагностика	1 раз в год	

Таблица 2

ПЛАНОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ТУБЕРКУЛЕЗ НА СТАДИЯХ

ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 2, 3, 4А ЛИЦ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Методы исследования	Кратность	Примечание
Лучевая диагностика органов грудной полости	2 раза в год	
Бактериологическое исследование мокроты	2 раза в год	При отделении мокроты
Бактериологическое исследование мочи	2 раза в год	При наличии гематурии и протеинурии
Туберкулиновидагностика	2 раза в год	

Таблица 3

ПЛАНОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ТУБЕРКУЛЕЗ НА СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 4Б, 4В, 5

Методы исследования	Кратность	Примечание
Лучевая диагностика органов грудной полости	2 раза в год	
Бактериологическое исследование мокроты	2 раза в год	При отделении мокроты
Бактериологическое исследование мочи	2 раза в год	
Туберкулиновидагностика	2 раза в год	
УЗИ органов брюшной полости	2 раза в год	





Рис 1. Алгоритм диагностики и терапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

1.2. Формулировка диагноза при наличии туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

При выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией полный клинический диагноз должен включать: стадию ВИЧ-инфекции, развернутый диагноз туберкулеза и других, имеющих место вторичных заболеваний. Например, если у больного туберкулезом (какой-либо хронической или латентной формой) и ВИЧ-инфекцией в стадии первичных проявлений (она продолжается год с начала острой инфекции или сероконверсии) за счет транзиторного снижения иммунного статуса произошло обострение туберкулезного процесса, то в этом случае больному устанавливают диагноз: ВИЧ-инфекция. Стадия первичных проявлений (2В). Далее следует развернутый диагноз туберкулеза (при этом отмечается наличие или отсутствие бактериовыделения) и других имеющих место вторичных, а затем сопутствующих заболеваний. Клиническая классификация туберкулеза, используемая для формулировки его диагноза, представлена в приложении N 2 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации".

Если у больного ВИЧ-инфекцией после завершения стадии первичных проявлений развивается ограниченный туберкулезный процесс в отсутствии каких-либо клинических симптомов, свидетельствующих о недостаточности системы иммунитета, или лабораторных проявлений иммунодефицита его не целесообразно рассматривать как вторичное заболевание. В подобном случае в диагнозе указывается субклиническая стадия ВИЧ-инфекции.

Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией, развившийся после завершения стадии первичных проявлений, свидетельствует о стадии вторичных заболеваний при наличии одного из следующих факторов:

- выраженного иммунодефицита, подтвержденного лабораторными методами ($CD4 < 0,2 \times 10^9 / \text{л}$) или диагностируемого на основании клинических проявлений (кантидоз, гепрес и т.д.);
- диссеминации туберкулезного процесса;
- значительного снижения реактивности, регистрируемой при морфологическом исследовании тканей, вовлеченных в туберкулезный процесс (например, лимфатического узла).

За вновь выявленными больными туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при проведении основного курса терапии проводится систематическое наблюдение. Объем и кратность планового обследования этих больных с учетом стадий ВИЧ-инфекции, представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

ОБЪЕМ И КРАТНОСТЬ ПЛАНОВЫХ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 2, 3, 4А

Вид обследования	Кратность	Примечание
Общий анализ крови	1 раз в месяц	
Общий анализ мочи	1 раз в месяц	
Биохимический анализ	1 раз в месяц	

крови		
Бактериологическое исследование мокроты на МБТ	1 раз в месяц	
Бактериологическое исследование мочи на МБТ	1 раз в месяц	
Рентгенография органов грудной полости	1 раз в два месяца	
УЗИ органов брюшной полости	1 раз далее по показаниям	Зависит от локализации туберкулезного процесса
Иммунный статус	1 раз в 6 месяцев	При числе CD4-лимфоцитов более $0,5 \times 10^9$ клеток/л
Количество РНК ВИЧ	1 раз в 6 месяцев	При числе CD4-лимфоцитов более $0,5 \times 10^9$ клеток/л

Таблица 5

ОБЪЕМ И КРАТНОСТЬ ПЛАНОВЫХ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 4Б, 4В, 5

Вид обследования	Кратность	Примечание
Общий анализ крови	1 раз в месяц	При проведении ВААРТ первое исследование через 2 недели после начала
Общий анализ мочи	1 раз в месяц	
Биохимический анализ крови	1 раз в месяц	При проведении ВААРТ первое исследование через 2 недели после начала
Бактериологическое исследование мокроты на МБТ	1 раз в месяц	
Бактериологическое исследование мочи на МБТ	1 раз в месяц	
Рентгенография органов грудной полости	1 раз в два месяца	

УЗИ органов брюшной полости	1 раз в два месяца	
Иммунный статус	1 раз в 3 месяца повтор через 1 мес. по графику*	При числе CD4-лимфоцитов: 9 $0,2 - 0,5 \times 10^9$ клеток/л 9 менее $0,2 \times 10^9$ клеток/л при проведении ВААРТ
Количество РНК ВИЧ	1 раз в 3 месяца повтор через 1 мес. по графику*	При числе CD4-лимфоцитов: 9 $0,2 - 0,5 \times 10^9$ клеток/л 9 менее $0,2 \times 10^9$ клеток/л при проведении ВААРТ

В ходе диспансерного наблюдения фтизиатром больных на стадиях ВИЧ-инфекции 4Б, 4В, 5 из-за иммунодефицита, кроме обострения или рецидива туберкулеза, ухудшение состояния может быть связано с развитием других вторичных заболеваний. В связи с этим для таких пациентов необходимо организовать консультацию инфекциониста, специализирующегося по вопросам ВИЧ-инфекции. При получении в ходе обследования или лечения тканей или других материалов от больных ВИЧ-инфекцией необходимо провести исследование материала не только на туберкулез, но и на возможные вторичные заболевания.

1.3. Лечение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией осуществляется в соответствии с инструкцией по химиотерапии больных туберкулезом, которая представлена в приложении N 6 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации".

1.3.1. Основные принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Принципы организации лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией распределяются на два направления:

1. Организация контролируемого лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Диагноз туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией подтверждается фтизиатрической ЦВКК (Центральная врачебная контрольная комиссия), в состав которой входит специалист, имеющий специализацию по ВИЧ-инфекции и знающий особенности течения туберкулеза, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

В процессе химиотерапии медицинским персоналом осуществляется контроль за приемом больными противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.

После завершения основного курса лечения туберкулеза за больными продолжается диспансерное наблюдение фтизиатром, имеющим специализацию по ВИЧ-инфекции, в целях предупреждения рецидива заболевания.

2. Создание системы психологической и социальной адаптации больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Проведение планового и кризисного консультирования больных, их родственников или близких психотерапевтом территориального центра СПИДа.

До начала лечения необходимо проводить беседу с больным, который часто только в стационаре впервые узнает о своем заболевании туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Цель беседы - морально поддержать пациента, объяснить разницу между ранними и поздними стадиями ВИЧ-инфекции, убедить в необходимости немедленного длительного лечения в условиях специализированного стационара, ориентировать на продолжение жизни в семье, с родными и близкими людьми, возможную трудовую деятельность. Рекомендуется информировать пациента о путях передачи обеих инфекций, мерах их профилактики, поведению в быту, в кругу семьи, на работе, правилам общения с половыми партнерами. В процессе лечения больному туберкулезом и ВИЧ-инфекцией рекомендуется постоянно оказывать психологическую поддержку с целью закрепления установки на важность строгого соблюдения лечебного режима, воздержания от приема наркотических средств и алкоголя.

Рекомендуется комплексная консультативная помощь социального работника территориального центра СПИД больным, их родственникам или близким по вопросам трудаоустройства, жилья, различных льгот и пр.

Место осуществления стационарной помощи больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, зависит от ее стадии и распространенности в субъекте РФ.

При небольшом числе случаев сочетанной патологии в субъекте РФ стационарное лечение больных туберкулезом на стадии вторичных заболеваний осуществляется специалистом по ВИЧ-инфекции, но обязательно при консультативной помощи высококвалифицированного фтизиатра. Это связано с тем, что кроме лечения туберкулеза у этих больных требуются лечение ВИЧ-инфекции и диагностика и лечение других вторичных заболеваний.

На стадиях ВИЧ-инфекции 2, 3 и 4А лечение этих больных проводят фтизиатры при обязательных консультациях специалиста по ВИЧ-инфекции.

При высокой потребности в лечении сочетанной патологии в субъекте РФ создается специализированное отделение, в штат которого включаются врачи-фтизиатры и инфекционисты.

1.3.2. Особенности ВААРТ у больных туберкулезом

Показания для начала ВААРТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом такие же, как и у других ВИЧ-инфицированных

9

пациентов. У больных с числом лимфоцитов CD4 менее $0,200 \times 10^9 / \text{л}$, либо полиорганным туберкулезом рекомендуется не откладывать начало ВААРТ. Нежелательные явления при использовании противотуберкулезных средств, как правило, развиваются в первые 2 месяца лечения. В связи с этим рекомендуется начинать ВААРТ в интервале между 2 неделями и 2 месяцами после начала противотуберкулезного лечения, в зависимости от числа лимфоцитов CD4 (Таблица 6).

Таблица 6

АРТ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Туберкулез легких	Рекомендации
Количество CD4-клеток	
9 CD4 < $0,200 \times 10^9$ клеток/л	Начать лечение ТБ. После того как лечение ТБ будет хорошо переноситься, начать ВААРТ как можно скорее (от 2 недель до 2 месяцев после начала терапии ТБ)
CD4 – $0,200$ – $0,350 \times$	Начать лечение ТБ. Начало ВААРТ через 2

9 10 клеток/л	месяца после начала терапии ТБ
9 $CD4 > 0,350 \times 10^9$ клеток/л	Лечение ТБ. Контроль за числом CD4 клеток. Начало ВААРТ в соответствии с основными рекомендациями
Полиорганный туберкулез	Начать лечение ТБ. После того как лечение ТБ будет хорошо переноситься, начать ВААРТ как можно скорее, не зависимо от количества CD4-лимфоцитов

Рекомендуемые схемы ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом:
В качестве схемы первой линии целесообразно назначение:

ZDV + 3TC + EFV (Приложение 1).

Необходимо помнить, что женщинам детородного возраста EFV назначается с осторожностью, а женщинам, планирующим беременность, назначать EFV не рекомендуется. Альтернативой ифавиренцу могут быть саквинавир/ритонавир (400/400 мг 2 раза в сутки), лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) + ритонавир (300 мг 2 раза в сутки) и абакавир (300 мг 2 раза в сутки, если уровень РНК ВИЧ менее 100000 копий/мл). Вместо ифавиренца, если нет других альтернатив, можно использовать невирапин (200 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 200 мг 2 раза в сутки) в составе следующих схем: ставудин + ламивудин + невирапин или зидовудин + ламивудин + невирапин. Однако сочетание невирапина и противотуберкулезных препаратов существенно увеличивает риск развития гепатотоксичности.

При неэффективности схемы ВААРТ первой линии изменение терапии осуществляют на основании клинических рекомендаций Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, с учетом возможности определения резистентности ВИЧ к препаратам и взаимодействия антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов.

При наличии смешанной инфекции ВИЧ, туберкулеза и хронического вирусного гепатита (B, C, D или их сочетания) лечение начинают с терапии туберкулеза. Терапию хронического вирусного гепатита (препаратами из группы интерферонов) целесообразно отложить до окончания лечения туберкулеза. При наличии у пациента уровня АЛТ 2 и более степени токсичности необходимо с осторожностью назначать противотуберкулезные препараты, обладающие гепатотоксичным действием (пиразинамид, рифампицин, изониазид, рифабутин). При наличии повышения уровня АЛТ 3 и более степени токсичности (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) применять указанные выше препараты не рекомендуется до тех пор, пока уровень АЛТ не снизится до 2 степени токсичности. При повышенном уровне АЛТ (2 степень гепатотоксичности) целесообразно применять схемы ВААРТ, включающие ингибиторы протеазы (LPV/r + ZDV + 3TC или NFV + ZDV + 3TC).

При неудаче первой линии ВААРТ, включавшей EFV + ZDV + 3TC вторая линия терапии может включать ИП (LPV/g или NFV) + 2 других ННИОТ (ddI + ABC).

1.3.3. Метabolизм ингибиторов протеазы ВИЧ

Рифамицины (рифабутин и рифампицин) индуцируют активность ферментов системы цитохрома P450, осуществляющих метаболизм ННИОТ и ИП, - и следовательно, снижают сывороточные концентрации этих антиретровирусных препаратов. В свою очередь, ННИОТ и ИП через тот же самый механизм повышают сывороточные концентрации рифабутина и рифампицина. Таким образом, лекарственные взаимодействия могут привести к неэффективности антиретровирусных средств и повышению токсичности противотуберкулезных. Противотуберкулезный препарат рифампицин не следует назначать вместе с большинством антиретровирусных препаратов. Если схема противотуберкулезной терапии включает рифампицин (450 мг/сутки), то схема ВААРТ может состоять из 3 препаратов группы ННИОТ (зидовудин + лимивудин + абакавир) или 2 ННИОТ (зидовудин + ламивудин или диданозин) и 1 ННИОТ (ифавиренц). При этом суточную дозу ифавиренца необходимо увеличить до 800 мг/сутки (при массе тела больного более 60 кг). Вместо рифампицина можно использовать рифабутин, прием

которого сочетается со всеми ИП (за исключением саквинавира) и со всеми ННИОТ, если периодически корректировать его дозу (Приложение 2).

1.3.4. Синдром восстановления системы иммунитета

После начала широкого применения ВААРТ у 29 – 36% больных ВИЧ-инфекцией наблюдают клиническую манифестацию туберкулеза, как проявление синдрома восстановления системы иммунитета. Как правило, развитие синдрома восстановления системы иммунитета отмечают у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и микобактериями туберкулеза, ранее не получавших ВААРТ, при наличии

9

выраженного снижения количества CD4-лимфоцитов (менее $0,05 \times 10^9$ клеток/л), после того, как антиретровирусная и противотуберкулезная терапии начата одновременно или с небольшим интервалом. Обычно клиническую манифестацию синдрома восстановления системы иммунитета регистрируют в течение первых 3 месяцев терапии. Клинические признаки синдрома восстановления системы иммунитета включают лихорадку, лимфаденопатию, ухудшение симптомов поражения органов дыхания и других, имеющихся у пациента, признаков туберкулеза. Необходимо проводить дифференциальный диагноз между синдромом восстановления системы иммунитета и развитием новых вторичных заболеваний. Уменьшение уровня РНК ВИЧ в крови пациента более чем на 1 log копий/мл

10

(более чем в 10 раз) после начала терапии, прирост числа CD4-лимфоцитов и отсутствие других объяснений данной клинической симптоматики (появление резистентности ВИЧ к препаратам, развитие нового вторичного заболевания), положительный эффект от эмпирически назначенных кортикоステроидов, несмотря на наличие выраженного иммунодефицита, свидетельствуют в пользу синдрома восстановления системы иммунитета. Своевременная постановка диагноза синдрома восстановления системы иммунитета позволяет не прекращать ВААРТ и продолжить адекватную терапию клинически манифестирующего вторичного заболевания.

1.4. Профилактические мероприятия в отношении туберкулезной инфекции при работе с больными ВИЧ-инфекцией

1.4.1. Комплекс мероприятий, направленных на минимизацию случаев контакта больных ВИЧ-инфекцией с очагами туберкулеза

Для минимизации контакта с туберкулезной инфекцией больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется:

- создать условия, максимально предупреждающие попадание пациентов с ВИЧ-инфекцией в очаги туберкулеза;
- информировать самих пациентов о мерах профилактики туберкулеза и путях избежания контакта с туберкулезной инфекцией.

Очаги туберкулеза могут быть образованы:

- больным с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза: в стационаре для больных ВИЧ-инфекцией; в центре СПИД, куда ходят больной ВИЧ-инфекцией с недиагностированным туберкулезом; в доме, где проживает больной, когда в нем проживают другие члены семьи больные ВИЧ-инфекцией и т.д.;
- больным туберкулезом: в доме, где проживает больной ВИЧ-инфекцией, могут быть больные туберкулезом; в тубдиспансере, куда в нарушение противоэпидемических требований пациент может быть направлен; в компании лиц, совместно вводящих наркотики; в учреждении, сотрудники которого работают с гражданами из группы высокого риска заболевания туберкулезом и т.д.

При организации амбулаторной помощи больным ВИЧ-инфекцией рекомендуется организовать систему кабинетов скрининговой и референс диагностики. Если на амбулаторном приеме в центре СПИД, у больного выявлены симптомы туберкулеза, с целью минимизации его контактов с остальными пациентами нужно направить его в кабинет референс диагностики туберкулеза. При этом в центре СПИД должна работать рециркуляторная дезинфицирующая лампа.

Госпитализировать больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на заболевание туберкулезом необходимо в боксированные палаты.

Для минимизации опасности семейных или территориальных очагов фтизиатр должен обеспечить госпитализацию больного туберкулезом из очага, в котором находятся больные ВИЧ-инфекцией или изоляцию больного ВИЧ-инфекцией из очага туберкулеза (если первое оказывается по каким-либо причинам невозможным).

Больной ВИЧ-инфекцией из очага обязательно должен быть обследован на туберкулез. При отсутствии признаков заболевания туберкулезом ему проводится превентивное лечение. Больным ВИЧ-инфекцией оно назначается независимо от результатов пробы Манту, так как на фоне иммунодефицита она, в подавляющем большинстве случаев, оказывается неинформативной.

Больной ВИЧ-инфекцией, из очага туберкулеза берется фтизиатром в группу высокого риска заболевания и наблюдается им в течение первых 6 месяцев один раз в месяц, а затем не реже одного раза в 3 месяца.

Подробнее работа в очагах туберкулезной инфекции дана в Санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.1295-03.

Проведение информирования пациентов с ВИЧ-инфекцией о туберкулезе и мерах его профилактики целесообразно проводить фтизиатру кабинета скрининговой диагностики центра СПИД при первой беседе с больным.

Рекомендуется информировать пациента о возможности контакта с больным туберкулезом в компании лиц совместно вводящих наркотики, так как лица, использующие внутривенное введение наркотиков, являются группой высокого риска заболевания туберкулеза. Кроме того, больным ВИЧ-инфекцией следует сообщить об опасности для них работы в местах частого пребывания лиц из группы риска заболевания туберкулезом. В опасных ситуациях стараться использовать респираторы.

При возможности заражения пациентов с ВИЧ-инфекцией в семейных очагах туберкулеза, их необходимо информировать об:

- опасности контакта в семьях с больными туберкулезом;
- необходимости соблюдать противоэпидемические мероприятия в доме рекомендованные фтизиатром и эпидемиологом (в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1295-03 и приказом);
- необходимости срочного обследования членов семьи на туберкулез при наличии его симптомов.

Основным мероприятием, направленным на предупреждение развития туберкулеза у лиц, инфицированных микобактериями при снижении функций иммунной системы, является его превентивное лечение.

1.4.2. Превентивная терапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Превентивная терапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией назначается после исключения заболевания туберкулезом.

На стадиях ВИЧ-инфекции 2, 3 и 4А в соответствии с Приказом Минздрава России от 21 марта 2003 г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации показания к превентивному лечению туберкулеза те же, что и у не инфицированных ВИЧ".

На стадиях ВИЧ-инфекции 4Б, 4В и 5 превентивная терапия проводится лицам с положительной пробой Манту, или из группы риска заболевания туберкулезом, а именно:

- перенесшим ранее туберкулез;
- длительно находившимся в очаге туберкулезной инфекции или пребывающим в нем в настоящее время.

Показанием к началу превентивной терапии лицам из группы

высокого риска заболевания туберкулезом является регистрация хотя бы одного из трех критериев, свидетельствующих о выраженном иммунодефиците:

9

- уровень CD4 ниже $0,2 \times 10^9$ клеток/л;

9

- число лимфоцитов менее $1,2 \times 10^9$ клеток/л;

- одно из СПИД-индикаторных состояний или стадии ВИЧ-инфекции 4Б, 4В, 5.

Превентивное лечение туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проводится по следующей схеме: изониазид 0,3 г/сутки + пиразинамид 1,5 г/сутки в сочетании с пиридоксином (Витамин В)

6

50 мг/сутки, а длительность превентивного лечения зависит от показаний для его назначения. Пока пациент находится в очаге туберкулезной инфекции, превентивное лечение проводится в течение

9

всего времени. При уровне CD4-лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9$ клеток/л превентивное лечение проводится до тех пор, пока количество клеток

9

не превысит уровня $0,2 \times 10^9$ клеток/л. Вместе с тем, продолжительность превентивного лечения должно быть не менее трех месяцев. Дальнейшая тактика зависит от состояния пациента: при прогрессировании иммунодефицита прием препаратов продолжается, при повышении показателей иммунного статуса и исчезновении клинических проявлений иммунодефицита их прием прекращается, но пациент продолжает наблюдение у фтизиатра в течение 3 месяцев 1 раз в 2 недели.

При плохой переносимости противотуберкулезных препаратов, в случае необходимости продолжать терапию после приема двух препаратов в течение трех месяцев, далее оставляют только изониазид.

Для получения противотуберкулезных препаратов ежемесячно пациенты приходят на прием или их посещает медицинский работник. Во время посещения выдается месячный запас препарата. Соблюдение схемы лечения можно подстраховать путем выдачи дополнительного 2-недельного запаса, если пациент, по каким-то причинам, желает отложить ежемесячную встречу.

При проведении превентивного лечения туберкулеза необходимо контролировать соблюдение больными режимов и схем лечения, фиксировать случаи токсического воздействия препаратов, используемых для профилактики, а также выявлять случаи заболевания туберкулезом.

У лиц, прервавших лечение, превентивную терапию туберкулеза можно начать повторно только после устранения препятствий для регулярного приема препаратов. Для оценки соблюдения режима лечения можно использовать подсчет принятых таблеток и отчет больного о лечении.

Лиц с симптомами туберкулеза или с побочными реакциями на препараты рекомендуется незамедлительно обследовать. При развитии у больного симптомов туберкулеза превентивное лечение необходимо прекратить, а пациента обследовать на туберкулез. При выявлении заболевания пациента направляют в противотуберкулезную программу для регистрации нового случая и лечения.

Программы или центры, в которых проводится превентивное лечение туберкулеза, должны регулярно оценивать его эффективность. Для этого рекомендуется: проводить плановые встречи врачей с больными, контролировать соблюдение схем лечения, осуществлять учет числа пациентов, начавших и закончивших профилактическое лечение, побочных реакций на препараты, случаев туберкулеза, выявленных в результате скрининга, качества проводимого мониторинга лечения.

Для документирования превентивного лечения туберкулеза следует вести индивидуальные записи, и отдельные наблюдения суммировать в регулярных отчетах, что используется

противотуберкулезными программами в последующей работе, например, для определения будущих потребностей в лекарственных препаратах.

2. Гепатит В у больных ВИЧ-инфекцией

Широкое распространение ВИЧ-инфекции на территории России начиная с 1998 г. было обусловлено проникновением вируса в среду потребителей инъекционных наркотиков. На 1 ноября 2006 г. более чем у 370 тысяч жителей Российской Федерации установлен диагноз ВИЧ-инфекции. В 70 - 75% случаев заражение ВИЧ произошло при внутривенном введении психоактивных веществ. У 90% этих пациентов в крови обнаруживают серологические маркеры HBV-инфекции, при этом в 7% случаев выявляют HBsAg, а в 20% - HBeAg, что свидетельствует об активной репликации вируса. У большинства ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (78%) имеет место сочетание HBV и HCV-инфекции. Хронический гепатит В (ХГВ) у больных ВИЧ-инфекцией протекает более агрессивно (по сравнению с лицами, страдающими только гепатитом В), значительно быстрее формируется цирроз печени, развивается гепатоцеллюлярная карцинома.

После начала широкого применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в странах Западной Европы и Северной Америки существенно уменьшилось число летальных исходов, обусловленных вторичными заболеваниями (цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, атипичный микобактериоз и др.). В то же время у больных ВИЧ-инфекцией значительно возросла летальность, обусловленная хроническими вирусными заболеваниями печени (с 10% до 30 - 50%), котораяочно занимает первое место среди причин летальных исходов, не связанных с вторичными заболеваниями. Основными факторами, обусловившими увеличение летальности от хронических вирусных гепатитов, являются:

1. Увеличение продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией вследствие ВААРТ (раньше пациенты просто не доживали до развития цирроза печени);
2. Быстрая прогрессия хронических вирусных гепатитов у больных инфекцией ВИЧ;
3. Токсическое влияние на печень большинства антиретровирусных препаратов (АРВП) и препаратов для лечения вторичных заболеваний (противотуберкулезные, противогрибковые препараты и др.). У больных сочетанной инфекцией (ВИЧ + хронический вирусный гепатит) частота развития гепатотоксичности АРВП в 6 - 10 раз выше, чем у пациентов, страдающих только ВИЧ-инфекцией.

В настоящее время нет сведений о том, что вирус гепатита В (ВГВ) влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции или на ответ на антиретровирусную терапию. Однако на фоне начатой антиретровирусной терапии может произойти увеличение активности аминотрансфераз, что может отражать как восстановление иммунного ответа на HBV после фазы иммунологической толерантности, так и токсичность лекарственных препаратов применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или и то и другое одновременно.

2.1. Обследование инфицированных ВИЧ пациентов на HBV-инфекцию

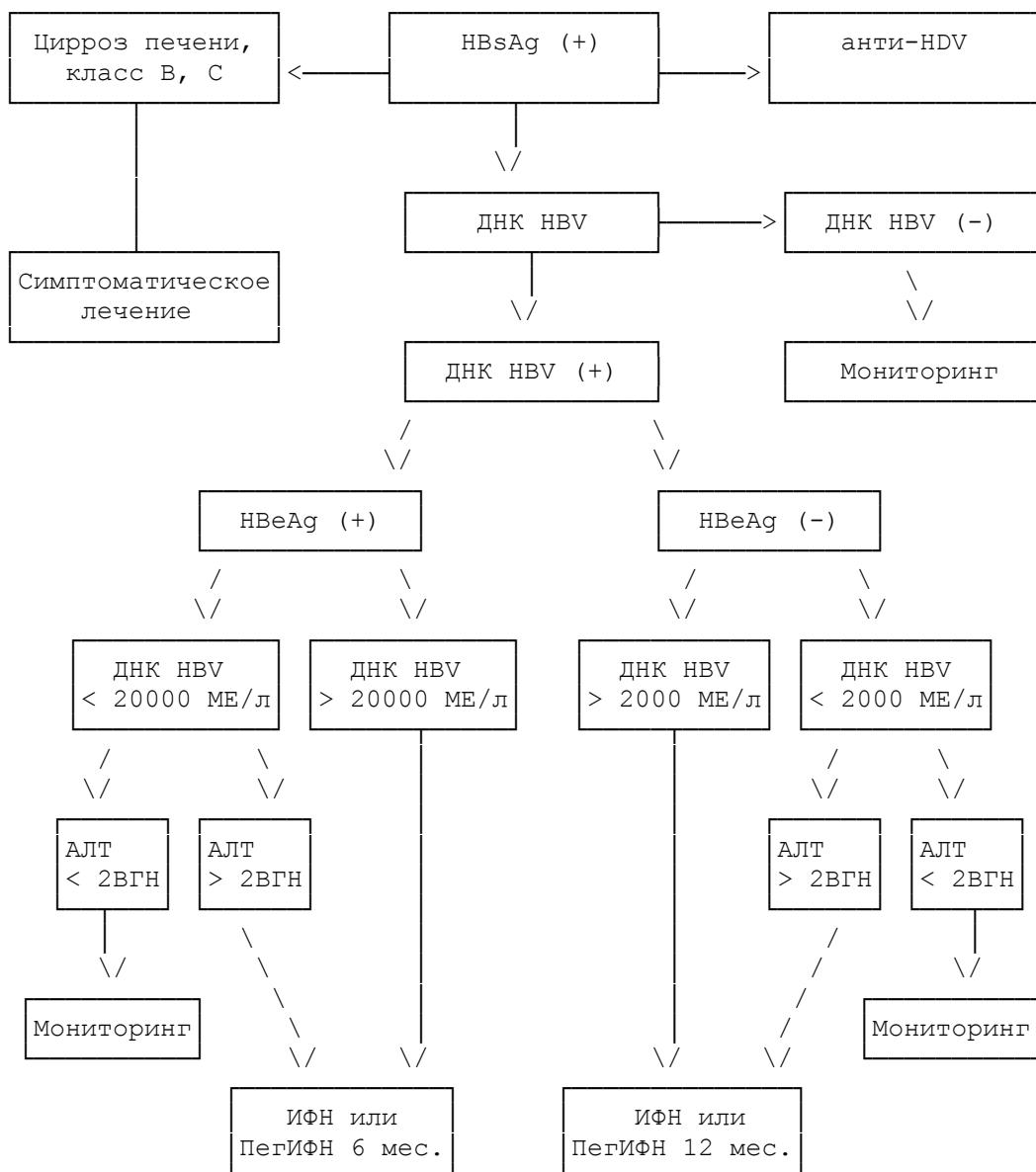
При постановке на диспансерный учет всем больным ВИЧ-инфекцией рекомендуется предложить пройти обследование методом ИФА на наличие в крови маркеров вируса гепатита В: HBsAg, анти-HBs и анти-HBc (IgG). При обнаружении HBsAg, целесообразно исследовать кровь больного методом ИФА на HBeAg, анти-HBe и методом ПЦР на ДНК HBV (см. рис. 2). При отсутствии HBsAg и обнаружении анти-HBc рекомендуется определить анти-HBs для решения вопроса о необходимости вакцинации. У больных с изолированным анти-HBc рекомендуется определить ДНК HBV для исключения скрытой HBV-инфекции (табл. 7).

Таблица 7

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НА ВГВ

Интерпретация	HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc	HBeAg	Анти-HBe	ДНК HBV
---------------	-------	----------	----------	-------	----------	---------

ВГВ нет	-	-	-	-	-	-
Острый гепатит В	+	-	+(IgM)	+	-	+
Перенесенный ВГВ	-	+	+(IgG)	-	+	-
ХГВ	+	-	+(IgG)	+	-	+
ХГВ мутантный штамм	+	-	+(IgG)	-	+	+
Скрытая инфекция	-	-	+(IgG)	-	-	+
ХГВ неактивная фаза	+	-	+(IgG)	-	+	-
Иммунитет после вакцинации	-	+	-	-	-	-



**Рис. 2 Алгоритм обследования и лечения
ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией, если больной не нуждается
в лечении ВИЧ-инфекции**

При постановке пациента на диспансерный учет рекомендуется проводить следующие исследования:

- развернутый анализ периферической крови;
- определение активности аминотрансфераз (уровень активности АЛТ необходимо определять в динамике болезни, учитывая возможные колебания этого показателя, особенно при отсутствии HBeAg);
 - определение показателей белково-синтетической функции печени (протромбинового индекса, уровня белка и белковых фракций);
 - выявление маркеров, характеризующих "вирусологический профиль" и репликативную активность вируса гепатита В: анти-HBc, HBeAg/антиHBe, ДНК ВГВ и ее концентрации;
 - при наличии в крови больного HBsAg необходимо провести серологическое исследование на анти-HDV. При обнаружении анти-HDV целесообразно исследовать кровь на РНК HDV методом ПЦР;
 - ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
 - биопсию печени (при наличии клинико-лабораторных показаний).

2.2. Пункционная биопсия печени

В большинстве случаев назначение терапии ХГВ не требует проведения пункционной биопсии печени (рис. 2). Лечение ХГВ может быть назначено без проведения биопсии печени в случае:

- отсутствия клинических проявлений цирроза печени;
- количество CD4-лимфоцитов $< 0,35 \times 10^9$ клеток/л (пациенту показана ВААРТ);
- отсутствия клинических признаков цирроза печени, количество CD4-лимфоцитов $> 0,35 \times 10^9$ клеток/л, уровне активности АлАТ более чем в 2 раза превышающей значения верхней границы нормы, уровень ДНК HBV менее 20000 МЕ/л при наличии HBeAg и ДНК HBV менее 2000 МЕ/л – при отсутствии HBeAg.

Определение выраженности фиброза печени и некровоспалительных изменений позволяет установить стадию болезни и риск прогрессирования и развития осложнений; эта информация имеет большое значение для решения вопроса о целесообразности лечения, в особенности, если уровень АЛТ менее чем 2 раза превышает верхнюю границу нормы (не менее чем при 3-х кратном исследовании в течение 6 месяцев).

Пункционную биопсию печени проводят только при согласии пациента на проведение данного исследования. Противопоказания к пункционной биопсии печени представлены в Приложении 3. Отказ пациента от проведения пункционной биопсии печени не может явиться основанием исключения больного ВИЧ-инфекцией из программы лечения хронического гепатита В. Для оценки индекса гистологической активности (степени выраженности воспалительного процесса, ИГА) и индекса фиброза (ИФ) в настоящее время в клинической практике наиболее широко используют индекс Knodell и шкалу METAVIR (Приложение 4).

2.3. Скрытая инфекция

Изолированное наличие анти-HBc при первом исследовании может быть признаком скрытой HBV-инфекции. Ее обычно диагностируют, если HBV ДНК определяется в низких титрах с помощью высоко чувствительных методов, а HBsAg отсутствует. У ВИЧ-позитивных больных скрытую HBV-инфекцию выявляют чаще, чем у ВИЧ-негативных. Клиническое ее значение не

установлено. В настоящее время нет данных, подтверждающих целесообразность выявления или лечения скрытой HBV-инфекции.

2.4. Лечение вирусного гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией

Главной целью лечения HBV-инфекции является сероконверсия от HBsAg к анти-HBs, однако такого эффекта удается добиться лишь у небольшой части больных (менее 10% больных с моноинфекцией, получающих интерферон, и, вероятно, еще реже у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом В). В связи с этим, основной целью терапии является стойкое подавление репликации HBV, уменьшение воспалительных изменений в печени, предупреждение прогрессирования фиброза, развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также повышение качества жизни пациента.

В Российской Федерации для лечения HBV-инфекции в настоящее время используют стандартные интерфероны альфа-2a и альфа-2b, пегилированные интерфероны альфа-2a, альфа-2b и ламивудин (Приложение 1). Все препараты обладают противовирусной активностью, а интерфероны - также иммуномодулирующим и антифибротическим действием. Противовирусным действием обладают препараты энтекавир, адефовир, телбивудин, тенофовир и эмтрицитабин (последние два применяются для лечения ВИЧ-инфекции и оказывают действие на HBV), которые в России не зарегистрированы.

Сведения об эффективности противовирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом В по-прежнему очень ограничены; в крупномасштабных рандомизированных исследованиях эффективность и безопасность их в виде монотерапии или комбинированной терапии не изучались. Соответственно, рекомендации по лечению гепатита В у ВИЧ-инфицированных больных основываются на результатах исследований у пациентов с моноинфекцией и ограниченных данных, полученных у больных со смешанной инфекцией.

2.4.1 Лечение острого гепатита В

Более чем у 95% пациентов острый гепатит В проходит самостоятельно и не требует противовирусной терапии. В случае развития острого фульминантного гепатита В возможна терапия ламивудином несмотря на развитие резистентности ВИЧ к данному препарату, поскольку угроза жизни пациента вследствие развития острой дистрофии печени более значима, чем возникновение устойчивости ВИЧ к ламивудину.

2.4.2. Лечение хронического гепатита В

Для решения вопроса о целесообразности назначения терапии и выборе схемы лечения ХГВ больному инфекцией ВИЧ учитывают ряд показателей (рис. 2):

- Уровень ДНК HBV;
- Наличие HBeAg или анти-HBe (мутантный штамм);
- Активность заболевания печени (уровень АЛТ);
- Наличие признаков цирроза печени;
- Наличие противопоказаний;
- Результаты предыдущего лечения ХГВ;
- Наличие клинических симптомов вторичных заболеваний;
- Количество CD4-лимфоцитов;
- Необходимость назначения ВААРТ.

Можно выделить 4 варианта терапевтических подходов к лечению больных смешанной инфекцией (ВИЧ+ХГВ):

1. Пациент не нуждается в лечении ХГВ и ВИЧ-инфекции.
2. Пациенту необходимо лечение только ХГВ.
3. Пациенту показана только ВААРТ.
4. Пациенту необходимо лечение как ВИЧ-инфекции, так и ХГВ.

2.4.2.1. Пациент не нуждается в лечении ХГВ и ВИЧ-инфекции

Пациент не нуждается в лечении ВИЧ-инфекции (отсутствуют клинические симптомы вторичных заболеваний, количество CD4-лимфоцитов > 350 клеток/мкл, уровень РНК ВИЧ <

100000 копий/мл). Пациент не нуждается в лечение ХГВ: отсутствие или низкие уровни ДНК HBV (менее 20000 МЕ/мл при наличии HBeAg и менее 2000 МЕ/мл при его отсутствии), нормальный уровень АЛТ (в течение 6 месяцев при не менее чем 3-х кратном определении), клинические признаки цирроза печени (класс В и С по Чайлду-Пью, Приложение 4) (Рис. 2).

2.4.2.2. Пациенту необходимо лечение только ХГВ

У ВИЧ-инфицированного пациента нет клинических и лабораторных показаний для назначения ВААРТ. У больных ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом В пороговый уровень ДНК HBV, который может служить показанием к лечению, не определен. У HBeAg-позитивных больных противовирусную терапию считают обоснованной при уровне ДНК HBV > 20000 МЕ/мл, в то время как у HBeAg-негативных пациентов (анти-HBe-позитивных, мутантный штамм) пороговым уровнем считают > 2000 МЕ/мл. Кроме того, лечение показано пациентам, у которых уровень АЛТ превышает в 2 раза и более верхнюю границу нормы. Указанные значения могут быть использованы и у больных со смешанной инфекцией (ВИЧ + ХГВ).

У больных только ХГВ, рекомендуемые дозы и длительность лечения интерфероном зависят от наличия HBeAg или анти-HBe. При наличии HBeAg Пегинтерферон альфа-2а (180 мкг один раз в неделю), пегинтерферон альфа-2б (1,5 мкг/кг один раз в неделю) или стандартный интерферон альфа-2а или альфа-2б больным с HBeAg в дозе 5 - 6 млн. МЕ/сут. или 10 млн. МЕ три раза в неделю назначают на 6 месяцев. При обнаружении в крови пациента анти-HBe терапия альфа интерферонами проводится теми же дозами препаратов, но в течение 12 месяцев (Рис. 2).

Критерием эффективности интерферонотерапии является устойчивая (сохраняющаяся после прекращения лечения) анти-HBe сероконверсия у HBeAg-позитивных больных и устойчивая нормализация активности АЛТ и подавление репликации вируса (HBV DNA < 2000 МЕ/мл) у HBeAg-негативных пациентов. Эти рекомендации основываются на результатах исследований у больных только ХГВ, поскольку информации о результатах интерферонотерапии больных ВИЧ + HBV-инфекцией крайне мало.

2.4.2.3. Пациенту показана только ВААРТ

Смотри раздел 1.3.2. При сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита в качестве основного режима ВААРТ 1-й линии следует применять: ZDV (Ф-АЗТ) + 3TC + EFV.

В качестве альтернативных режимов терапии 1-й линии (при повышенном уровне АЛТ 2 и более степени гепатотоксичности) целесообразно применять схему ВААРТ, включающую ингибитор протеазы (LPV/r + ZDV + 3TC).

При неудаче первой линии ВААРТ, включавшей 2НИОТ + ННИОТ, вторая линия терапии может включать ИП (LPV/r или NFV) + 2 других НИОТ (ddI + ABC).

2.4.2.4. Пациенту необходимо лечение, как ВИЧ-инфекции, так и ХГВ

Показания для назначения ВААРТ у больных смешанной инфекцией (ВИЧ + ХГВ) те же, что и у пациентов, страдающих только инфекцией ВИЧ. В связи с тем, что на территории Российской Федерации не зарегистрированы препараты тенофовир и эмтрицитабин в схему ВААРТ для лечения больного смешанной инфекцией (ВИЧ + ХГВ) необходимо включить ламивудин в суточной дозе 300 мг. При развитии резистентности вируса гепатита В к ламивудину пациенту показано назначение препаратов тенофовир, адефовир или энтекавир, которые не зарегистрированы на территории Российской Федерации.

Развитие гепатотоксичности при ВААРТ связано со всеми группами антиретровирусных препаратов. Использование НИОТ (азидотимидин, ставудин, диданозин) ассоциируется с развитием митохондриальной токсичности, которая в тяжелых случаях может привести к поражению печени. Включение диданозина в схему ВААРТ противопоказано больным циррозом печени, также не следует использовать этот препарат и у больных с менее выраженными поражениями печени. Ставудин, особенно в комбинации с диданозином, нередко обуславливает развитие молочнокислого ацидоза, поэтому назначать его надо с осторожностью (но не в сочетании с диданозином). Применение ННИОТ (ифавиренц и невирапин) обуславливает повышение уровней аминотрансфераз у 8 - 16%

пациентов. Лекарственный гепатит на фоне приема невирапина может протекать по-разному. Ранний лекарственный гепатит развивается в первые 12 недель лечения, чаще встречается у женщин и пациентов с высоким количеством лимфоцитов CD4, клинически проявляется симптомами, похожими на гиперчувствительность, и может приводить к некрозу печени. Вторая форма развивается позже в процессе лечения и клинически протекает как классический лекарственный гепатит. Не следует назначать невирапин женщинам с количеством CD4-лимфоцитов

9

более $0,25 \times 10^9$ клеток/л, поскольку частота гепатотоксичности, в данном случае, возрастает в 12 раз. У мужчин пятикратное увеличение частоты гепатотоксичности отмечают при назначении

9

невирапина пациентам с числом CD4-лимфоцитов более $0,4 \times 10^9$ клеток/л. Среди препаратов класса ИП наиболее часто (30%) гепатотоксичность 3 и 4 степени (см. Приложение 5) отмечается при использовании ритонавира в стандартной дозировке (1200 мг/сутки), поскольку этот препарат является мощным ингибитором изофермента CYP A системы цитохрома P450.

3 4

Схема ВААРТ, состоящая из двух НИОТ (зидовудин + ламивудин) и ИП ВИЧ лопинавира/ритонавира является достаточно безопасной для лечения пациентов с двойной инфекцией (ВИЧ и ХГВ). Кроме того, из группы НИОТ наиболее целесообразно использовать следующие сочетания: фосфазид или ставудин или абакавир + ламивудин. Альтернативной схемой ВААРТ является комбинация 2НИОТ и ИП (нелфинавира).

2.5. Хронический дельта-гепатит

Наличие у ВИЧ-инфицированного пациента HBsAg, отсутствие ДНК HBV особенно при имеющемся повышенном уровне АЛТ, требует исключения других хронических вирусных гепатитов (HCV- и HDV-инфекцию). Обнаружение анти-HDV и РНК HDV позволяет диагностировать хронический дельта-гепатит. В настоящее время нет данных об эффективности лечения гепатита дельта препаратами, относящимися к аналогам нуклеотидов/нуклеозидов. При лечении больных смешанной инфекцией (HBV + HDV) стандартным альфа интерфероном в высокой дозе (5 млн. МЕ/сут. или 10 млн. МЕ три раза в неделю в течение 12 месяцев) наблюдали весьма скромный эффект и, при этом, достаточно часто отмечали плохую переносимость терапии. Эффективность терапии HBV + HDV-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов не изучалась. Также нет данных об эффективности пегилированных интерферонов при лечении хронического дельта-гепатита.

2.6. Лечение хронического вирусного гепатита смешанной этиологии (HBV + HCV, HBV + HDV + HCV) у больных ВИЧ-инфекцией

В настоящее время не получено убедительных данных об эффективности лечения хронических вирусных гепатитов смешанной этиологии, в особенности, у больных ВИЧ-инфекцией. При наличии у пациента хронического вирусного гепатита смешанной этиологии терапевтическую тактику целесообразно строить на основе схемы лечения хронического гепатита С (см. раздел 3.5).

2.7. Лабораторные исследования при терапии ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией

Анализ периферической крови, включающий: количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ - до начала лечения, через 2, 4 недели от начала лечения, а затем 1 раз в 2 месяца.

Биохимический анализ крови: билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТ, железо, амилаза - до начала лечения, далее через 2, 4 недели от начала лечения, а затем 1 раз в 2 месяца (если уровень железа в норме, то дальнейшие определения его проводят 1 - 2 раза в год). Кроме того, целесообразно исследовать уровни молочной кислоты (при использовании НИОТ повышается

риск развития лактоацидоза) и альфа-фетопротеина (маркера развития гепатоцеллюлярной карциномы). Уровень молочной кислоты необходимо исследовать до начала терапии, а в последующем каждые 3 месяца лечения. Уровень альфа-фетопротеина необходимо исследовать при установлении диагноза хронического гепатита. У больных циррозом печени исследование целесообразно повторять 1 раз в 6 месяцев.

Определения ДНК HBV (количественный анализ) проводят до начала, через 4 - 12 недель после начала терапии ХГВ, далее 1 раз в 3 месяца.

+

Исследование количества CD4 лимфоцитов - до начала лечения ХГВ, далее 1 раз в 3 месяца. При подключении ВААРТ - до начала, через 1, 3 месяца после начала, далее 1 раз в 3 месяца.

Определение уровня РНК ВИЧ - до начала ВААРТ, через 4, 12 недель, далее 1 раз в 3 месяца.

УЗИ органов брюшной полости - до начала лечения, затем 1 раз в 6 - 12 мес.

УЗИ щитовидной железы - до начала лечения.

Определение уровней гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный), а также аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе - до лечения, далее 1 раз в 3 мес. в процессе терапии.

При наличии клинико-лабораторных признаков цирроза печени - эндоскопическое исследование с целью выявления варикозно расширенных вен пищевода - 1 раз в год.

Пункционная биопсия печени (при наличии показаний) - до начала лечения (не более чем за 6 месяцев) и через 24 - 48 недель после окончания терапии.

Пациентам, злоупотреблявшим алкоголем и/или использовавших внутривенное введение наркотиков, рекомендуется обследование у нарколога или психиатра до начала лечения, а затем каждые 3 месяца в процессе терапии, если пациент не предъявляет жалоб. При выявлении признаков депрессии показана неотложная консультация психиатра.

2.8. Противопоказания к терапии ХГВ у больных инфекцией ВИЧ

Противопоказания к применению интерферона: аутоиммунные заболевания, декомпенсированный цирроз печени, декомпенсированные сердечно-легочные заболевания, лейкопения и тромбоцитопения (снижение показателей до 3 и более степени токсичности), наличие в анамнезе сведений о депрессии, эпилепсии, наличие беременности и вскармливание грудью ребенка. Последние два противопоказания являются абсолютными.

Противопоказания к применению НИОТ (ламивудина): выраженная лейкопения и анемия.

При наличии в анамнезе у пациента сведений о психических расстройствах и, особенно, депрессии ему целесообразно предложить консультацию психиатра, возможно назначение ему (под контролем психиатра) антидепрессантов с профилактической целью до начала лечения ХГВ. Такому пациенту показаны регулярные консультации психиатра в процессе лечения.

Эпизодическое употребление наркотиков не является противопоказанием для терапии ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией.

2.9. Эффективность терапии ХГВ

Лечения HBV-инфекции эффективно в случае развития устойчивой анти-HBc сероконверсии у HBsAg-позитивных больных, стойкое снижение до значений здоровых лиц уровня активности АЛТ и уровня ДНК HBV < 2000 МЕ/мл (у HBsAg-негативных пациентов).

При включении в схему ВААРТ препаратов из группы НИОТ у больных, имевших анти-HBV, критерием начального ответа на лечение является снижение уровня ДНК HBV не менее чем на 1 Ig через 1 - 3 месяца терапии. В последующем уровень ДНК HBV необходимо измерять каждые 3 месяца. Если у больных, приверженных к лечению, отмечается увеличение уровня ДНК HBV на 1 Ig и более, в первую очередь, необходимо предположить развитие резистентности.

Прекращение терапии ламивудином пациента со смешанной инфекцией ВИЧ + ХГВ вследствие развития резистентности ВИЧ к препаратуре, может привести к развитию обострения

гепатита, которое может быть потенциально смертельным, особенно у больных с далеко зашедшим заболеванием печени.

2.10. Факторы, оказывающие влияние на эффективность терапии ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией

На эффективность лечения ХГВ у больных смешанной инфекцией оказывают влияние употребление алкоголя и психоактивных веществ. До начала лечения пациентов целесообразно проконсультировать у нарколога. Систематическое употребление алкоголя (50 и более мл этанола в сутки) значительно ускоряет фиброгенез и прогрессирование заболевания печени у больных хроническими вирусными гепатитами. Значение в прогрессировании хронического заболевания печени употребления низких доз алкоголя (менее 30 мл этанола в сутки) в настоящее время не определено. В связи с этим пациентам необходимо рекомендовать полный отказ от употребления алкоголя. Лицам, страдающим алкоголизмом, до начала терапии ХГВ, следует рекомендовать пройти курс лечения у нарколога.

Употребление психоактивных веществ, как и алкоголя, оказывает существенное влияние на приверженность пациентов лечению. Не полное соблюдение рекомендаций врача по терапевтическому режиму, диете значительно снижает эффективность терапии. В то же время, эпизодическое употребление наркотиков не может явиться причиной для отказа ВИЧ-инфицированному пациенту в назначении терапии ХГВ (в связи с риском быстрого прогрессирования хронического заболевания печени).

Консультирование и психологическая поддержка пациентов очень важны при проведении терапии ХГВ у больных ВИЧ-инфекции. До начала лечения необходимо проводить беседу с больным, цель которой - морально поддержать пациента, объяснить разницу между "ранними" и "поздними" стадиями ВИЧ-инфекции, особенностями течения ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией, необходимость проведения терапии ХГВ и/или ВИЧ-инфекции, ориентировать на продолжение жизни в семье, с родными и близкими людьми, возможную трудовую деятельность.

2.11. Мониторинг и терапия цирроза печени у больных смешанной инфекцией ВИЧ + ВГВ

Сочетание ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита В существенно увеличивает риск и значительно ускоряет развитие цирроза печени, терминальной печеночно-клеточной недостаточности ГЦК, в связи с чем при развитии цирроза печени пациентам рекомендуется проводить дополнительные обследования:

- эндоскопическое исследование пищевода с целью обнаружения варикозно расширенных вен пищевода (1 раз в год);
- ультразвуковое исследование печени (1 раз в 6 месяцев);
- определение в сыворотке крови уровня альфа-фетопротеина (1 раз в 6 месяцев).

Интерферонотерапия у больных циррозом печени часто противопоказана из-за очень плохой переносимости. У таких пациентов, особенно при снижении числа CD4 клеток менее 200 в 1 мкл следует учитывать риск реактивации HBV инфекции при восстановлении функции иммунной системы на фоне ВААРТ и развития угрожающего жизни обострения гепатита. У больных декомпенсированным циррозом печени (стадии В и С по Чайлд-Пью) основным методом лечения является трансплантация печени (если возможно).

При наличии у больного ВИЧ-инфекцией цирроза печени необходимо корректировать суточные дозы антиретровирусных препаратов (Приложение 6).

2.12. Терапия нежелательных явлений при лечении ХГВ

На фоне проведения противовирусной терапии ХГВ с использованием интерферонов возможно развитие нежелательных явлений, что может оказывать влияние на величину принимаемой дозы указанных лекарственных препаратов. Добиваться использования оптимальных доз противовирусных средств можно при активном контроле нежелательных эффектов противовирусной терапии. Так, при гриппоподобном синдроме допустимо использование парацетамола, возможна его комбинация с нестероидными

противовоспалительными средствами, при тяжелой анемии - эритропоэтина, при тяжелой нейтропении - факторов роста (филграстима), при депрессии - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; заместительной терапии гормонами щитовидной железы при гипотиреозе, бета-блокаторов при появлении симптомов гипертиреоза и др.

2.13. Профилактика гепатита В

Основные меры общественной и личной профилактики гепатита В такие же как и меры профилактики при ВИЧ-инфекции. При наличии сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и гепатит В) профилактика гепатита В в медицинских учреждениях и в службе переливания крови осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава СССР от 12.07.1989 N 408. Пациента необходимо информировать о путях передачи обеих инфекций, мерах их профилактики, поведению в быту, в кругу семьи, на работе, правилам общения с половыми партнерами. В процессе лечения больному хроническим гепатитом В и ВИЧ-инфекцией необходимо постоянно оказывать психологическую поддержку с целью закрепления установки на важность строгого соблюдения лечебного режима, воздержания от приема наркотических средств, алкоголя, который обладает выраженным гепатотоксическим действием.

Специфическая профилактика вирусного гепатита В осуществляется путем вакцинации. При отсутствии HBsAg и анти-HBs показана вакцинация против ВГВ независимо от числа CD4 клеток. Ответ на вакцинацию зависит от числа CD4 клеток. Он может быть снижен у больных с числом CD4 клеток менее 500 в 1 мкл. В течение 4 недель после вакцинации против HBV необходимо контролировать титр анти-HBs. При недостаточном ответе (анти-HBs < 10 МЕ/л) обсуждают вопрос о ревакцинации. Если планируется назначение ВААРТ, вакцинацию откладывают до тех пор, пока не восстановится адекватная функция иммунной системы. Если вакцинация не приводит к сероконверсии, а риск HBV-инфекции сохраняется, то целесообразно ежегодно контролировать маркеры HBV (HBsAg и анти-HBc).

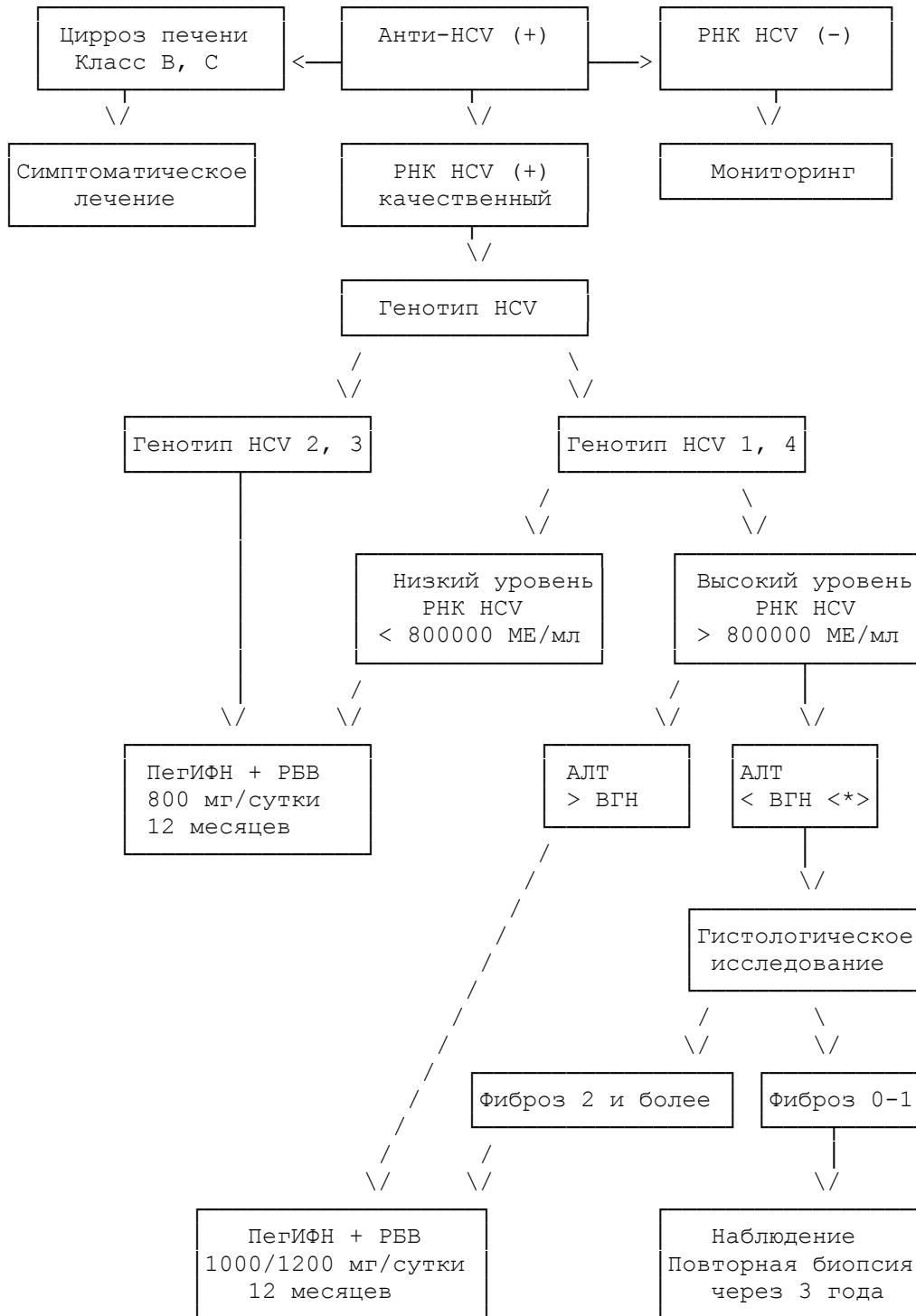
Изолированные анти-HBc могут быть маркером перенесенной ранее HBV-инфекции. В таких случаях одна доза HBV вакцины может оказаться достаточной для индукции иммунного ответа. Некоторые эксперты считают целесообразной вакцинацию против HBV у больных ВИЧ-инфекцией, в крови которых выявляют только анти-HBc. При отсутствии анти-HBs ответа показано определение ДНК HBV для исключения скрытой HBV-инфекции.

3. Гепатит С у больных ВИЧ-инфекцией

Широкое распространение ВИЧ-инфекции на территории России начиная с 1998 г. было обусловлено проникновением вируса в среду потребителей инъекционных наркотиков. У 80 - 100% пациентов, заразившихся ВИЧ, при внутривенном введении психоактивных веществ в крови обнаруживают антитела к вирусу гепатита С, при этом у 75 - 95% больных методом ПЦР выявляют РНК HCV, что свидетельствует об активной репликации вируса. По данным многочисленных зарубежных исследований хронический вирусный гепатит С у больных ВИЧ-инфекцией протекает агрессивно, значительно быстрее (по сравнению с лицами, страдающими только гепатитом С) формируется цирроз печени, развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Так, риск исхода хронического гепатита С в цирроз у пациентов смешанной инфекцией в 3,5 раза выше, чем у больных с моноинфекцией HCV. По мере снижения числа CD4-лимфоцитов, т.е. прогрессии ВИЧ-инфекции, обнаруживают достоверное повышение концентрации РНК HCV.

С начала широкого применения ВААРТ существенно возросла летальность, обусловленная хроническими вирусными заболеваниями печени. Основные факторы, обусловившие увеличение летальности от хронических вирусных гепатитов приведены в разделе 2.

При постановке на диспансерный учет всем больным ВИЧ-инфекцией необходимо предложить пройти обследование методом ИФА на наличие в крови антител (IgG) к вирусу гепатита С (анти-HCV). При обнаружении анти-HCV, целесообразно исследовать кровь больного методом качественной ПЦР на РНК HCV (см. рис. 3). Кроме того, при постановке пациента на диспансерный учет проводят исследование биохимических показателей крови, включающее содержание билирубина и его фракций, уровней АСТ и АЛТ.



<>* Уровень АЛТ не превышает верхнюю границу нормы. Не менее 3-х исследований в течение последних 6 месяцев.

Рис. 3. Алгоритм обследования
и лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

3.1. Лечение острого гепатита С

Лечение острого гепатита С (ОГС) может привести к снижению риска хронизации инфекции. Допустима выжидательная тактика в рамках острого периода гепатита С: если в течение 3 месяцев после начала болезни (срок оценивают на основании клинических и/или лабораторных данных) не происходит спонтанной элиминации РНК ВГС, то пациентам следует рекомендовать противовирусную терапию. Однако учитывая возможность латентной фазы в рамках острого периода ГС (исчезновение РНК ВГС у 50% больных на 3 месяце, а затем возобновление репликации на 4 - 6 месяцев от начала заболевания), предпочтительнее назначать интерферонотерапию не выжидая 3 мес. У больных с изолированным острым гепатитом С лечение генноинженерными интерферонами (альфа 2a или альфа 2b) рекомендуют продолжать в течение 6 месяцев дозе 3 млн. ЕД 3 раза в неделю (Приложение 1). Сведения о лечении больных ОГС с ВИЧ-инфекцией ограничены, а эффективность монотерапии интерфероном как на фоне ВААРТ так без нее не определена.

3.2. Показания к лечению ХГС у больных инфекцией ВИЧ

Наличие в крови пациента РНК HCV свидетельствует об активной репликации вируса гепатита С и является показанием для проведения определения концентрации РНК HCV и генотипа вируса (методом ПЦР). При наличии РНК HCV в крови лечение ХГС показано всем ВИЧ-инфицированным пациентам.

Решение о начале лечения ВИЧ-инфекции или ХГС зависит от количества CD4-лимфоцитов (табл. 8). При количестве CD4+лимфоцитов

9

более $0,35 \times 10^9$ клеток/л (пока пациенту не показана ВААРТ) рекомендуется начинать с лечения ХГС. При количестве

9

CD4+лимфоцитов $< 0,2 \times 10^9$ клеток/л сначала проводят ВААРТ, а после увеличения числа CD4+лимфоцитов подключают терапию ХГС. Наиболее трудным является вопрос о выборе приоритета терапии при

9

количестве CD4-лимфоцитов $0,2 - 0,35 \times 10^9$ /л. Если у пациента отсутствуют клинические симптомы вторичных заболеваний, то целесообразно начать с лечения хронического гепатита С, поскольку предварительное лечение ХГС у пациентов со смешанной инфекцией уменьшает риск развития гепатотоксичности вследствие ВААРТ. При наличии клинических симптомов вторичных заболеваний рекомендуется начинать с ВААРТ, а через 1 - 3 месяца терапии (после исчезновения симптомов вторичных заболеваний и снижения уровня РНК ВИЧ) подключить лечение гепатита С.

Необходимо учитывать, что во время интерферонотерапии количество CD4-лимфоцитов, как правило, уменьшается на

9

$0,1 - 0,15 \times 10^9$ клеток/л, вследствие уменьшения количества лейкоцитов крови, что может явиться причиной развития вторичных

+

заболеваний. Кроме того, при количестве CD4 клеток менее

9

$0,2 \times 10^9$ /л вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа на интерферонотерапию ХГС крайне мала.

При наличии генотипа 2 и 3 ВГС или при генотипе 1, но низком уровне РНК HCV (менее 800000 МЕ/мл или менее 2000000 млн. копий/мл) терапия может быть назначена без проведения биопсии печени. При наличии генотипа 1 HCV, высоком уровне РНК HCV (> 800000 МЕ/мл или 2000000 млн. копий/мл) терапия может быть назначена без проведения биопсии печени, если уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормальных значений (Рис. 3).

3.3. Тактика назначения ВААРТ и лечения ХГС у больных смешанной инфекцией (ВИЧ + ХГС)

Показания для назначения ВААРТ у больных смешанной инфекцией (ВИЧ + ХГС) те же, что и у пациентов, страдающих только инфекцией ВИЧ.

Рекомендации к проведению ВААРТ и терапии хронического +
гепатита С в зависимости от количества CD4 лимфоцитов
представлены в таблице 8.

Таблица 8

РЕКОМЕНДАЦИИ К ПРОВЕДЕНИЮ ВААРТ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО + ГЕПАТИТА С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА CD4 КЛЕТОК

+ CD4 (кол-во 9 клеток x 10 ⁹ /л)	Показания к ВААРТ	Рекомендации по терапии ХГС
< 0,2	Абсолютные показания	Лечение ХГС должно быть отложено на время проведения ВААРТ для улучшения показателей числа CD4 клеток (не менее 3 месяцев)
0,2 - 0,35	Относительные показания	Одновременное лечение ХГС и ВИЧ <*>, <**>
> 0,35	Может быть отложена (мониторинг)	Лечение ХГС <**>

- - - - -
<*> При наличии клинических симптомов вторичных заболеваний начать с ВААРТ, а через 1 - 3 месяца подключить лечение гепатита С. При отсутствии симптомов вторичных заболеваний, для уменьшения риска развития гепатотоксичности схем ВААРТ, рекомендуется начинать с лечения хронического гепатита С. Антиретровирусную терапию целесообразно начать после завершения лечения ХГС.

<**> При снижении количества CD4-клеток менее 9⁹ 0,2 x 10⁹ /л или появлении клинических симптомов вторичных заболеваний показано назначение ВААРТ.

Развитие гепатотоксичности при ВААРТ связано со всеми группами антиретровирусных препаратов. Использование НИОТ (азидотимидин, ставудин, диданозин) ассоциируется с развитием митохондриальной токсичности, которая в тяжелых случаях может привести к поражению печени. При комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином включение диданозина в схему ВААРТ противопоказано больным циррозом печени, также не следует использовать этот препарат и у больных с менее выраженными поражениями печени. Ставудин, особенно в комбинации с диданозином, нередко обуславливает развитие молочнокислого ацидоза, поэтому назначать его надо с осторожностью (но не в сочетании с диданозином).

Следует избегать одновременного назначения азидотимицина и рибавирина в связи с повышенным риском развития анемии и нейтропении.

При одновременном назначении ифавириенца и пегинтерферона может увеличиваться риск развития депрессии, поэтому в процессе лечения рекомендуется консультировать пациентов у психотерапевта.

Применение ННИОТ (ифавириенца и невирапина) обуславливает повышение уровней аминотрансфераз у 8 - 16% пациентов. Лекарственный гепатит на фоне приема невирапина может протекать по-разному. Ранний лекарственный гепатит развивается в первые 12 недель лечения, чаще встречается у женщин и пациентов с высоким

+ количеством лимфоцитов CD4, клинически проявляется симптомами, похожими на гиперчувствительность, и может приводить к некрозу печени. Вторая форма развивается позже в процессе лечения и клинически протекает как классический лекарственный гепатит. Не следует назначать невирапин женщинам с количеством CD4-лимфоцитов

9 более $0,25 \times 10^9$ клеток/л, поскольку частота гепатотоксичности, в данном случае, возрастает в 12 раз. У мужчин пятикратное увеличение частоты гепатотоксичности отмечают при назначении

9 невирапина пациентам с числом CD4-лимфоцитов более $0,4 \times 10^9$ клеток/л. Среди препаратов класса ИП наиболее часто (30%) гепатотоксичность 3 и 4 степени (Приложение 5) отмечается при использовании ритонавира в стандартной дозировке (1200 мг/сутки), поскольку этот препарат является мощным ингибитором изофермента CYP A системы цитохрома P450.

3 4 Схема ВААРТ, состоящая из двух НИОТ (абакавир + ламивудин) и ИП ВИЧ лопинавир/ритонавир является достаточно безопасной для лечения пациентов с двойной инфекцией (ВИЧ и ХГС), получающих терапию хронического гепатита С пегинтерфероном и рибавирином. Кроме того, из группы НИОТ, в качестве альтернативы абакавиру наиболее целесообразно использовать ставудин (Приложение 1).

Таким образом, в качестве схемы первой линии ВААРТ у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС рекомендуется назначать:

1. ZDV (Ф-А3Т) + 3TC + LPV/r - если больной не нуждается в лечении ХГС;
2. ABC + 3TC + LPV/r - если пациент получает лечение пегинтерфероном и рибавирином.

При отсутствии в крови пациента повышения уровня АЛТ более 2,5 ВГН возможно использование альтернативных схем ВААРТ 1-й линии:

1. ZDV (Ф-А3Т) + ddI + NFV или EFV если у пациента нет цирроза печени и он не получает лечения ХГС;
2. d4T + 3TC + NFV или EFV если пациент получает лечение ХГС пегинтерфероном и рибавирином.

Ифавириенц противопоказан беременным и женщинам, планирующим (или не исключающим) беременность и рождение ребенка на фоне антиретровирусной терапии. Этот препарат не рекомендуется женщинам, способным к деторождению, не пользующимся барьерными методами контрацепции, а также лицам, работающим по ночам. Кроме того, при одновременном приеме ифавириенца и пегинтерферона возможно увеличение частоты развития депрессии.

3.4. Пункционная биопсия печени

Биопсия печени показана пациентам, имеющим генотипы 1 или 4 ВГС, высокую концентрацию РНК HCV, а также нормальный уровень АЛТ (Рис. 3).

Если по данным биопсии фиброз печени выражен слабо (степень фиброза F0-F1), то лечение может быть отложено вне зависимости от генотипа ВГС. Проведение повторной биопсии печени показано через 3 года. При степени фиброза 2 и более показана терапия ХГС.

Пункционную биопсию печени проводят только при согласии пациента. Противопоказания к пункционной биопсии печени представлены в Приложении 3. Отказ пациента от проведения пункционной биопсии печени не может явиться основанием исключения больного ВИЧ-инфекцией из программы лечения хронического гепатита С.

3.5. Терапия ХГС у больных инфекцией ВИЧ

Целью противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией является избавление организма от вируса гепатита С, уменьшение прогрессирования фиброза и улучшение функциональной активности клеток печени.

В качестве терапевтической схемы рекомендуется использование комбинации пегинтерферона и рибавирина. Рекомендуется назначение Пегинтерферона альфа-2а в дозе 180 мкг/неделя или Пегинтерферона альфа-2b - 1,5 мкг/кг массы тела в неделю (Приложение 1). Суточная дозировка рибавирина зависит от генотипа вируса гепатита С. При генотипах 1 или 4 рекомендуется назначение рибавирина в дозе 1000/1200 мг в день (Рис. 3), при генотипе 2 или 3 - 800 мг/день. Длительность терапии при всех генотипах вируса составляет 48 недель.

3.6. Эффективность терапии ХГС

Критерии эффективности лечения ХГС у больных смешанной инфекцией такие же, как и у больных только ХГС. При отсутствии РНК HCV через 24 недели после окончания лечения терапия считается эффективной - устойчивый вирусологический ответ (УВО). УВО, как правило, ассоциируется с улучшением гистологической картины, со снижением риска прогрессирования болезни (развития цирроза печени, его декомпенсации и формирования гепатоцеллюлярной карциномы).

Под ранним вирусологическим ответом (РВО) понимают снижение уровня РНК HCV на 2 Ig (в 100 раз и более) или до неопределенного уровня через 12 недель от начала лечения. При отсутствии РВО лечение прекращают, поскольку прогноз отрицательного результата терапии составляет 99 - 100%. При наличии РВО терапию продолжают до 24 недель. Если через 24 недели РНК HCV определяется, терапию прекращают (прогноз отрицательного результата 100%).

Наиболее высокие шансы достичь УВО имеют пациенты моложе 40 лет, с 2 и 3 генотипом ВГС, низким уровнем РНК HCV (< 800000 МЕ/мл), уровнем АЛТ, превышающим верхнюю границу нормальных значений более чем в 3 раза, а также при отсутствии цирроза печени.

Помимо вирусологического ответа на терапию необходимо учитывать изменение уровней активности АСТ и АЛТ. Стойкая нормализация активности аминотрансфераз свидетельствует в пользу эффективности лечения. Об успехе терапии можно судить и по изменению гистологической картины (уменьшение воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, исчезновение зон фокальных и ступенчатых некрозов, уменьшение степени фиброза) при морфологическом исследовании биоптатов печени, полученных после курса терапии. Для оценки индекса гистологической активности (степени выраженности воспалительного процесса, ИГА) и индекса фиброза (ИФ) в настоящее время в клинической практике наиболее широко используют индекс Knodell и шкалу METAVIR (Приложение 4).

При наличии у пациента хронического вирусного гепатита смешанной этиологии (В + С, В + С + D) терапевтическую тактику рекомендуется строить на основе схемы лечения хронического гепатита С.

3.7. Факторы, оказывающие влияние на эффективность терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

Помимо факторов, приведенных в разделе 3.6, на эффективность лечения ХГС у больных смешанной инфекцией оказывают влияние употребление алкоголя и психоактивных веществ. До начала лечения рекомендуется проконсультировать пациента у нарколога. Систематическое употребление алкоголя (50 и более мл этанола в сутки) значительно ускоряет фиброгенез, прогрессирование заболевания печени у больных хроническими вирусными гепатитами и существенно снижает эффективность интерферонотерапии. Значение в прогрессировании

хронического заболевания печени употребления низких доз алкоголя (менее 30 мл этианола в сутки) в настоящее время не определено. В связи с этим пациентам необходимо рекомендовать полный отказ от употребления алкоголя. Лицам, страдающим алкоголизмом, до начала терапии ХГС, рекомендуется пройти курс лечения у нарколога.

Употребление психоактивных веществ, как и алкоголя, оказывает существенное влияние на приверженность пациентов лечению. Не полное соблюдение рекомендаций врача по терапевтическому режиму, диете значительно снижает эффективность терапии. В то же время, эпизодическое употребление наркотиков не может явиться причиной для отказа ВИЧ-инфицированному пациенту в назначении терапии ХГС (в связи с риском быстрого прогрессирования хронического заболевания печени). При продолжении внутривенного введения наркотиков пациентом со смешанной инфекцией (ВИЧ + ХГС) существует вероятность повторного заражения другим генотипом вирусом гепатита С (например заражение 1 генотипом при наличии у пациента 3 генотипа вируса).

3.8. Лабораторные исследования при терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

Основные исследования:

Анализ периферической крови, включающий: количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ - до начала лечения, через 2, 4 недели от начала лечения, а затем 1 раз в 2 месяца.

Биохимический анализ крови: билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТ, железо, амилаза - до начала лечения, далее через 2, 4 недели от начала лечения, а затем 1 раз в 2 месяца (если уровень железа в норме, то дальнейшие определения его проводят 1 - 2 раза в год).

Определения РНК ВГС:

- количественный анализ - до начала и через 12 недель от начала терапии ХГС;
- качественный анализ - через 24, 36, 48 и 72 недели после начала терапии ХГС.

Определение генотипа вируса гепатита С - до начала лечения.

+

Исследование количества CD4 лимфоцитов - до начала лечения ХГС, далее 1 раз в 3 месяца. При подключении ВААРТ - до начала, через 1, 3 месяца после начала, далее 1 раз в 3 месяца.

Определение уровня РНК ВИЧ - до начала ВААРТ, через 4, 12 недель, далее 1 раз в 3 месяца.

УЗИ органов брюшной полости - до начала лечения, затем 1 раз в 6 - 12 мес.

Определение уровней гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный), а также аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе - до лечения, далее 1 раз в 3 мес. в процессе терапии.

Дополнительные исследования:

Рекомендуется исследовать уровни молочной кислоты (при использовании нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и рибавирина повышается риск развития лактоацидоза) и альфа-фетопротеина (маркера развития гепатоцеллюлярной карциномы). Уровень молочной кислоты необходимо исследовать до начала терапии, а в последующем каждые 3 месяца лечения. Уровень альфа-фетопротеина рекомендуется исследовать при установлении диагноза хронического гепатита. У больных циррозом печени исследование целесообразно повторять 1 раз в 6 месяцев.

УЗИ щитовидной железы - до начала лечения.

При наличии клинико-лабораторных признаков цирроза печени - эндоскопическое исследование с целью выявления варикозно расширенных вен пищевода - 1 раз в год.

Пункционная биопсия печени - до начала лечения (не более чем за 6 месяцев) и через 24 - 48 недель после окончания терапии.

Пациентам, злоупотреблявшим алкоголем и/или использовавшим внутривенное введение наркотиков, рекомендуется обследование у нарколога или психиатра до начала лечения, а затем каждые 3 месяца в процессе терапии, если пациент не предъявляет жалоб. При выявлении признаков депрессии показана неотложная консультация психиатра.

3.9. Противопоказания к терапии ХГС у больных инфекцией ВИЧ

Помимо выраженного снижения количества CD4+ лимфоцитов и наличия клинической симптоматики вторичных заболеваний, что указано в разделе 3.2, противопоказания к терапии ХГС складываются из противопоказаний к применению пегилированного интерферона и рибавирина.

Противопоказания к применению интерферона: аутоиммунные заболевания, декомпенсированный цирроз печени, декомпенсированные сердечно-легочные заболевания, лейкопения и тромбоцитопения (снижение показателей до 3 и более степени токсичности), наличие в анамнезе сведений о депрессии, эпилепсии, наличие беременности. Последние два противопоказания являются абсолютными.

При наличии в анамнезе у пациента сведений о психических расстройствах и, особенно, депрессии ему целесообразно предложить консультацию психиатра, возможно назначение ему (под контролем психиатра) антидепрессантов с профилактической целью до начала лечения ХГВ. Такому пациенту показаны регулярные консультации психиатра в процессе лечения.

Противопоказания к применению рибавирина: почечная недостаточность, анемия и гемоглобинопатия (уровень гемоглобина менее 80 г/л), тяжелые заболевания сердца, беременность.

3.10. Терапия нежелательных явлений при лечении ХГС

На фоне проведения противовирусной терапии ХГС с использованием пегилированного интерферона и рибавирина возможно развитие нежелательных явлений, что может оказывать влияние на величину принимаемой дозы указанных лекарственных препаратов. Добиваться использования оптимальных доз противовирусных средств можно при активном контроле нежелательных эффектов противовирусной терапии. Так, при гриппоподобном синдроме допустимо использование парацетамола, возможна его комбинация с нестероидными противовоспалительными средствами, при тяжелой анемии - эритропоэтина, при тяжелой нейтропении - факторов роста (филграстима), при депрессии - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; заместительной терапии гормонами щитовидной железы при гипотиреозе, бета-блокаторов при появлении симптомов гипертреоза и др.

3.11. Тактика ведения больных ХГС и ВИЧ-инфекцией, не ответивших на лечение хронического гепатита С

У значительной доли пациентов, особенно с генотипом 1 вируса гепатита С, не удается достичь устойчивого вирусологического ответа на терапию. У большинства из них РНК HCV сохраняется через 12 - 24 недели терапии, что свидетельствует о неэффективности лечения, а у части пациентов после исчезновения РНК HCV в процессе терапии после ее отмены репликация вируса гепатита С вновь возобновляется. Таким пациентам, возможно, проведение повторного курса терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, решение, о целесообразности которого, принимают с учетом клинических данных, результатов и переносимости предыдущего курса терапии, генотипа ВГС и выраженности морфологических изменений в печени.

При наличии у пациента выраженного фиброза или цирроза печени своевременное выявление гепатита С и его лечение у ВИЧ-инфицированных оказывает существенное влияние на увеличение продолжительности жизни и улучшает качество жизни у этой категории пациентов. Противовирусная терапия может задержать или предупредить прогрессирование патологического процесса в печени у больных с далеко зашедшим фиброзом или циррозом печени. Соответственно, если через 12 и/или 24 недели у больных с выраженным фиброзом или циррозом печени отсутствует вирусологический ответ на лечение, то может обсуждаться вопрос о продолжении монотерапии пэгинтерфероном с антифибротической целью. Дозы, длительность и эффективность подобной поддерживающей терапии у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С нуждаются в дополнительном изучении.

3.12. Мониторинг и терапия цирроза печени у больных смешанной инфекцией ВИЧ + ХГС

Сочетание ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита С существенно увеличивает риск и значительно ускоряет развития цирроза печени, терминальной печеночно-клеточной недостаточности ГЦК, в связи с чем при развитии цирроза печени пациентам рекомендуется проводить дополнительные обследования:

- эндоскопическое исследование пищевода с целью обнаружения варикозно расширенных вен пищевода (1 раз в год);
- ультразвуковое исследование печени (1 раз в 6 месяцев);
- определение в сыворотке крови уровня альфа-фетопротеина (1 раз в 6 месяцев).

Интерферонотерапия у больных циррозом печени часто противопоказана из-за очень плохой переносимости. У больных декомпенсированным циррозом печени (стадии В и С по Чайлд-Пью) основным методом лечения является трансплантация печени (если возможно).

При наличии у больного ВИЧ-инфекцией цирроза печени необходимо корректировать суточные дозы антиретровирусных препаратов (Приложение 6).

3.13. Профилактика гепатита С

Основные меры общественной и личной профилактики гепатита С такие же как и меры профилактики при ВИЧ-инфекции. Профилактика гепатита С в медицинских учреждениях и в службе переливания крови осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава СССР от 12.07.1989 N 408. Специфической профилактики гепатита С нет.

4. ИППП у больных ВИЧ-инфекцией

Среди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), у ВИЧ-инфицированных пациентов особенности в клиническом течении и выборе лечебной тактики отмечаются при сифилитической инфекции. Другие ИППП каких-либо существенных отличий не имеют. Иногда в клиническом течении вирусных инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом простого герпеса (ВПГ), наблюдаются увеличение числа и размера поражений, частые рецидивы заболеваний, быстрое присоединение вторичной инфекции.

4.1. Сифилис у больных ВИЧ-инфекцией

На фоне иммунодефицита при ВИЧ-инфекции сифилис отличается стремительным течением с ускоренной сменой периодов и возможностью поражения центральной нервной системы, вплоть до паренхиматозных форм, и внутренних органов порой уже в первый год заболевания. Кроме того, у больных ВИЧ-инфекцией отмечают большой удельный вес редких, атипичных и тяжелых форм сифилиса, возможную инверсию клинических и серологических проявлений; абсолютное преобладание при вторичном периоде папулезных и пустулезных сифилидов, отличающихся клиническим разнообразием. У больных сочетанной патологией твердые шанкры представлены главным образом язвенными формами, склонными к осложнениям вплоть до гангризации и фагеденизма. В отделяемом шанкром и вторичных сифилидов отмечают большое количество бледных трепонем.

4.1.1. Диагностика сифилиса

Диагностика сифилиса у больных инфекцией ВИЧ проводится так же, как и у неинфицированных ВИЧ пациентов в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 26.03.2001 N 87 "О совершенствовании серологической диагностики сифилиса".

Следует отметить, что при обследовании ВИЧ-инфицированных пациентов результаты нетрепонемных серологических тестов (РМП и аналогов) могут быть "ложноотрицательными" (в том числе при вторичном сифилисе).

4.1.2. Нейросифилис

Нейросифилис наблюдается примерно у 1,5% больных сочетанной патологией. Риск развития сифилитического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у больных ВИЧ-инфекцией высок при любых стадиях и формах сифилиса. При этом клиническая картина

заболевания имеет сходство с ВИЧ-энцефалитом и другими поражениями ЦНС, т.к. преобладают признаки подострого менингита с головной болью, лихорадкой, фотофобией, менингеальными симптомами, наблюдается развитие слабоумия и/или миелопатии. При развитии спинной сухотки наблюдают резкие боли, парестезии, нарушение реакции зрачков на свет. При общем параличе отмечают потерю памяти, деменцию, изменение личности, нарушение реакции зрачков на свет. Менинговаскулярный сифилис характеризуется параличом, миелитом. Поражения глаз могут быть в виде ирита,uveита, неврита зрительного нерва.

Диагноз нейросифилиса устанавливается только после исследования ликвора: на основании комбинации результатов серологических тестов и изменений в составе спинномозговой жидкости (СМЖ) количества клеток и белка в сочетании с клиническими проявлениями или без них.

Патологическим может быть один или оба показателя: число клеток более 5 - 8 в 1 куб. мм, уровень белка более 0,45 г/л. Положительный результат РСК (МРП, RPR) с СМЖ является диагностическим. Положительный результат РИФц (ИФА), РИБТ с СМЖ сам по себе не подтверждает диагноз нейросифилиса, но отрицательный результат трепонемного теста с СМЖ исключает нейросифилис.

Использование компьютерной томографии или ядерно-магнитного резонанса при общем параличе позволяет обнаружить кортикалную атрофию, иногда с кровоизлияниями, при менинговаскулярном сифилисе признаки инсульта.

4.1.3. Лечение сифилиса

Лечение сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендуется проводить в соответствии с установленной формой заболевания также как и у пациентов без ВИЧ-инфекции. Однако, учитывая, что в условиях иммунодефицита существует риск развития специфического поражения ЦНС на ранних стадиях инфекции, лечение может проводиться по схемам терапии нейросифилиса.

Рекомендуется осуществлять строгое клинико-серологическое наблюдение за пациентами и при необходимости проводить исследование СМЖ.

При наличии аллергических реакций на пенициллин рекомендуется использовать препараты резерва.

Схемы лечения представлены в приложении к Приказу Минздрава России от 25.07.2003 N 327 "Протокол ведения больных. Сифилис" и в методических указаниях "Лечение и профилактика сифилиса" (1999 г.).

Альтернативой применению препаратов резерва является проведение кожно-аллергической пробы на пенициллин и, при положительной пробе, проведение десенсибилизации (особенно при наличии нейросифилиса и беременности).

Незначительные отклонения в реакции могут остаться незамеченными, поэтому чувствительность данного теста составляет только 90 - 97%. Тест состоит из 15-минутного наблюдения за реакцией после кожного нанесения Pre-Pen (Taylor Pharmacal Company), положительной реакцией считается папула > 4 мм в течение 15 минут. Отрицательный контрольный тест на гистамин заставляет усомниться в отрицательном результате кожного теста. В данном случае рекомендуется провести внутрикожный тест с Pre-Pen +/- с использованием двойного контроля введения реагента и используемого растворителя.

Десенсибилизация может проводиться перорально или парентерально; обычно предпочтение отдается пероральному методу (см. Приложение 7). Десенсибилизация: 1 ед. в/в, затем двойная доза с 15-минутным интервалом или увеличение дозы в 10 раз с 20 - 30-минутным интервалом.

4.1.4. Пенициллиновый кожный тест

- Реагенты: бензилпенициллоид поли-L-лизин (Pre-Pen) + небольшое количество исследуемого вещества. Если его нет, можно использовать только Pre-Pen.

- Положительный контроль кожного теста - р-р гистамина (1 мг/мл).

- Отрицательный контроль - используемый растворитель (физ. р-р).

- Последовательность выполнения: кожный тест - положительный (папула более 4 мм в течение 15 минут) = аллергия на пенициллин. Отрицательный гистаминовый контроль +

отрицательная проба на пенициллин = недостоверная реакция. Положительный гистаминовый контроль + отрицательный пенициллиновый тест = выполнить внутрикожную пробу.

- Кожный (скарификационный) тест: скарифицировать небольшой участок на предплечье иглой 26Ga (без крови). Появление папулы размером более 4 мм в течение 15 минут указывает на положительную реакцию.

- Интранадермальный тест: 0,02 мл интранадермального р-ра ввести внутрикожно при помощи иглы 26Ga или 27Ga; если на 15 минуте папула больше чем на 2 мм отрицательного контроля и исходной папулы - аллергия на пенициллин.

4.1.5. Профилактика сифилиса

Первичная профилактика включает работу с группами здоровых людей, предоставление им информации о заболевании с целью изменить их поведение в сторону уменьшения риска инфицирования сифилисом, вторичная - скрининговое обследование определенных групп населения, подверженных повышенному риску инфицирования, либо тех групп, в которых заболевание ведет к опасным социальным и медицинским последствиям, а также проведение превентивного и полноценного специфического лечения с последующим клинико-серологическим наблюдением (показания, схемы терапии и тактика ведения пациентов отражены в методических указаниях "Лечение и профилактика сифилиса" 1999 г.).

Профилактика врожденного сифилиса проводится антенатально и постнатально. Антенатальная профилактика включает первичную - информация о возможности внутриутробной передачи сифилиса и необходимости раннего начала дородового наблюдения, и вторичную составляющие - троекратное серологическое обследование беременных, адекватное специфическое и профилактическое лечение. Постнатальная профилактика заключается в профилактическом лечении детей.

Под адекватностью специфического лечения беременных подразумевают терапию вне зависимости от сроков гестации препаратами пенициллина "средней" дюрантности (прокайн-бензилпенициллин, новокаиновая соль бензилпенициллина) или бензилпенициллина натриевой солью кристаллической; окончание лечения не позже чем за 30 дней до родов.

Профилактическое лечение проводят: а) беременным женщинам, лечившимся по поводу сифилиса до беременности, но у которых в нетрепонемных серологических тестах сохраняется позитивность; б) беременным, которым специфическое лечение сифилиса проводилось во время беременности; в) новорожденным, мать которых, при наличии показаний, во время беременности не получила профилактического лечения; г) новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченной, либо леченной неадекватно матери.

4.2. Профилактика ИППП

Профилактические мероприятия по предупреждению ИППП складываются из общественной и личной профилактики. К системе общественной профилактики и общих лечебно-профилактических мероприятий относят:

- оказание диагностической и лечебной помощи больным ИППП;
- организация активного выявления и учета больных ИППП;
- обследование всех членов семьи больного, а также лиц, бывших с ним в контакте;
- выявление больных, явившихся источником заражения, и привлечение их к лечению, в том числе и превентивному;
- осуществление контроля за эффективностью лечения, а также за излеченностью больных после его окончания до снятия с учета;
- регулярный анализ уровня и динамики заболеваемости ИППП в районе, обслуживаемом кожно-венерологическим диспансером.

Систему диспансерно-профилактических мероприятий составляют:

- диспансерная работа в очаге заболевания ИППП (сифилисом), выявление источников заражения и контактных больных с привлечением их к обследованию в максимально короткие сроки;
- диспансерное наблюдение за больными ИППП (сифилисом);
- серологическое (трехкратное) обследование беременных;

- проведение серологических тестов на сифилис беременным, направляемым на искусственное прерывание беременности;
- проведение обязательных предварительных, при направлении на работу, и периодических медицинских осмотров работников пищевой отрасли, общественного питания, торговли, лечебно-профилактических, детских и подростковых учреждений, учреждений образования и др. Профилактические осмотры проводятся 2 - 4 раза в год с обязательным лабораторным исследованием;
- взятие крови на выявление сифилиса у больных, поступающих на стационарное лечение;
- взятие крови на выявление сифилиса не менее 1 раза в год у лиц, состоящих на учете в психоневрологических, наркологических диспансерах (отделениях, кабинетах);
- обязательное клинико-серологическое обследование всех доноров (также как на ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты).

Основной мерой личной профилактики ИППП (также как ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) является следование принципам безопасного секса, а также моногамия обоих половых партнеров.

Использование презерватива (действенная мера индивидуальной профилактики ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, гонореи и других ИППП) менее эффективно для профилактики заражения сифилисом, поскольку эта инфекция может проникнуть в незащищенные презервативом части половых органов, окружающие их и другие участки кожи, соприкасающиеся при половом акте.

Более надежной мерой профилактики заражения сифилисом является обращение в первые 2 часа после сомнительного полового акта в пункт индивидуальной профилактики венерических заболеваний, где проводят санацию, включающую: немедленное мочеиспускание; обмывание половых органов, прилегающих к ним и других областей теплой водой с хозяйственным мылом; протирание этих мест дезинфицирующим раствором (сулема 1:1000, 0,5% раствор хлоргексидина - гибитан). Спустя 6 часов после полового контакта эти мероприятия бесполезны. Можно проводить аутопрофилактику с использованием готовых профилактических средств, продающихся в аптеках (цитипол, мирамистин, гибитан и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыров Ф.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы // Автореферат дисс. доктора мед. наук. Москва, 2006. - 36 с.
2. Беляева В.В., Покровский В.В., Кравченко А.В. Консультирование при ВИЧ-инфекции. Пособие для врачей различных специальностей. Москва, 2003. - 77 с.
3. Бобкова М.Р., Самохвалов Е.И., Кравченко А.В. и соавт. Генетические варианты вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных наркоманов // Вопросы вирусологии. 2002. - Т. 47, N 3. - С. 15 - 20.

КонсультантПлюс: примечание.

Нумерация пунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

5. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Тишкевич О.А. и соавт. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. - N 1. - С. 56 - 57.
6. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД. Под ред. В.В. Покровского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 128 с.
7. Лечение и профилактика сифилиса // Методические указания 98/273. Москва, 1999. - 20 с.
8. Лечение туберкулеза: Рекомендации для национальных программ. ВОЗ. 1998, 77 с. <http://www.who.int/gtb/publications/ttgnp/preface.html>.
9. Наркевич М.И., Фролова О.П., Кочетков Н.М. Основные пути оптимизации профилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Русский журнал "ВИЧ/СПИД и родственные проблемы". 1998, т. 2., N 1. С. 76 - 79.

-
10. Покровский В.В., Фролова О.П., Кравченко А.В. и др. Организация фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией. Пособие для врачей. 2002. - 39 с.
11. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. Клиническая диагностика ВИЧ-инфекции // Практическое руководство для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов и врачей всех специальностей. Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ, 2002. - 91 с.
12. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 488 с.
13. Предоставление помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Протоколы ВОЗ для стран СНГ. 2004. - 172 с.
14. Приказ Минздрава СССР от 12.07.1989 N 408 "О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране".
15. Приказ Минздрава России от 26.03.2001 N 87 "О совершенствовании серологической диагностики сифилиса".
16. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации".
-
- КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация пунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.
18. Приказ Минздравсоцразвития России от 14.12.2005 N 785 "О порядке отпуска лекарственных средств".
-
- КонсультантПлюс: примечание.
В официальном тексте документа, видимо, допущена опечатка: имеется в виду Приказ Минздравсоцразвития РФ от 21.07.2006 N 571, а не N 612.
19. Приказ Минздравсоцразвития России от 21.07.2006 N 612 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом".
20. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.08.2006 N 612 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)".
21. Приложение к Приказу Минздрава России от 25.07.2003 N 327 "Протокол ведения больных "Сифилис".
22. Приложение к Приказу Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 N 166 "Клиническая классификация ВИЧ-инфекции".
23. Профилактика ВИЧ/СПИД и других инфекций, передающихся половым путем / А.В. Ляхович, А.Т. Голиусов, В.А. Полесский и соавт. // Учебное пособие для врачей и педагогов. Медицина для Вас. Москва, 2003.- 299 с.
24. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции / О.П. Фролова, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров и соавт. // ВОЗ, Группа высокого уровня по туберкулезу в Российской Федерации. Москва, 2003. - 60 с.
25. Согласительная конференция по лечению гепатита С. Париж, Франция, 27 - 28 февраля 2002 // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2003. - N 2.- C.2 - 9.
26. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика).- М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2003.- 384 с.
27. A strategic framework to decrease the burden of TB/HIV. Geneva: WHO. 2002.
28. Alberti A., Clumeck N., Collins S., et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis C and B in HIV co-infected patients // Journal of Hepatology. 2005. - V 42, N 5. - P: 615 - 624.
29. Bartlett J.G. 2005-6 Guide to Medical care of patients with HIV-infection 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2005. - 308 p.
30. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16:75 - 83.
31. Genewein A., Telenti A., Bernasconi C et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community // Lancet. 1993. - Vol. 342, N 8875. - P. 841 - 844.
32. Guidelines for Implementing Collaborative TB and HIV Programme Activities WHO 2003 78 c http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/pub31/en/.
33. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents // Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) October 10, 2006 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
-

34. Hepatitis Annual Update 2005 // <http://www.clinicaloptions.com/hepatitis> 2005.

КонсультантПлюс: примечание.

Нумерация пунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

31. Management of Hepatitis C: 2002, NIH Consensus Development Conference, June 10 - 12, 2002, USA // <http://consensus.nih.gov>.

35. Meadway J. Tuberculosis notifications in HIV-positive individuals in Newham. // Thorax. - 1995 - Vol. 50. Suppl. 2. - P.A35, N S50.

36. Ormerod L. P. Drug resistant tuberculosis: problems on the horizon // Thorax. - 1993. - Vol. 48, N 10 - P 957 - 958.

37. Pol S. et all., HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms // Clinical Infectious Diseases, 2004. - Vol. 38 (S 2). - S 65 - 72.

38. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV / Wkly Epidemiol. Rec - 1999, 74, 46. P 385 - 398.

39. Ravaglione M, Harries A, Msiska R. et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. AIDS 1997; 11 (suppl B): S 115 - S 123.

40. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-infected Patients. The New England Journal of Medicine 351(5): 438 - 450. July 29, 2004.

41. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for Public Health Approach // <http://www.who.int/docstore/hiv/scaling/> (August, 2006).

Приложение N 1
к Методическим рекомендациям
Министерства здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
от 29 декабря 2006 г. N 7126-РХ

СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ И ОСОБЕННОСТИ ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ
ПРЕПАРАТОВ И ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ НА ТЕРРИТОРИИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (НОЯБРЬ 2006)

1. Нуклеозидные ингибиторы фермента "Обратная транскриптаза ВИЧ" (НИОТ):

1.1. Абакавир (ABC) - 600 мг (1 таблетка по 300 мг 2 раза в сутки) независимо от приема пищи.

1.2. Диданозин (ddI) - 1 капсула 400 мг (при весе больного 60 и более кг) или 250 мг (при весе больного менее 60 кг - 250 мг) 1 раз в сутки до еды.

1.3. Зидовудин (ZDV) - 600 мг (2 капсулы по 100 мг 3 раза в сутки) независимо от приема пищи.

1.4. Ламивудин (3TC) - 300 мг (1 таблетка по 150 мг 2 раза в сутки) независимо от приема пищи.

1.5. Ставудин (d4T) - при весе больного менее 60 кг - 60 мг (2 капсулы по 30 мг 2 раза в сутки), при весе больного 60 и более кг. 80 мг (2 капсулы по 40 мг 2 раза в сутки) независимо от приема пищи.

1.6. Фосфазид (Ф-АЗТ) - 600 - 800 мг (1 таб. по 200 мг 3 раза или 2 таб. 2 раза в сутки) независимо от приема пищи.

1.7. Комбинированные препараты:

1.7.1. Комбивир (1 таб. 150 мг Ламивудина + 300 мг Ретровира) 1 таб. 2 раза в сутки независимо от приема пищи.

1.7.2. Тризивир (1 таб. 150 мг Ламивудина + 300 мг Ретровира + 300 мг Абакавира) 1 таб. 2 раза в сутки независимо от приема пищи.

2. Ненуклеозидные ингибиторы фермента "Обратная транскриптаза ВИЧ" (ННИОТ):

2.1. Ифавиренц (EFV) - 600 мг (3 капсулы по 200 мг или 1 таблетка 600 мг 1 раз в сутки н/ночь).

2.2. Невирапин (NVP) - 200 мг (1 таблетка) в течение первых 14 дней, далее по 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки.

3. Ингибиторы фермента "протеаза ВИЧ" (ИП):

3.1. Ампренавир (APV) - 2400 мг (8 капсул по 150 мг 2 раза в сутки) независимо от приема пищи (не принимать вместе с жирной пищей).

3.2. Атазанавир (ATV) - 400 мг (2 капс. по 200 мг 1 раз в день) или 300 мг (2 капс. по 150 мг) + 100 мг ритонавира (1 капс.) - 1 раз в день не зависимо от приема пищи.

3.3. Индинавир (IDV) - 2400 мг (2 капсулы по 400 мг 3 раза в сутки) за 1 час до еды или через 2 часа после еды, запивая не менее 0,5 литра жидкости (исключая грейпфрутовый сок).

3.4. Индинавир/Ритонавир - 400/400 мг 2 раза в сутки; 800/100 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи, запивая не менее 0,5 литра жидкости.

3.5. Лопинавир/Ритонавир (LPV/r) - 800/200 (3 капсулы по 133/33 мг 2 раза в день) во время еды.

3.6. Нелфинавир (NFV) - 2250 - 2500 мг (3 таблетки по 250 мг 3 раза в сутки или 1250 мг 2 раза в сутки) во время еды.

3.7. Нелфинавир/Саквинавир - 1250/1200 мг 2 раза в сутки во время еды.

3.8. Ритонавир (RTV) - 1200 мг (6 капсул по 100 мг 2 раза в сутки) во время еды.

3.9. Саквинавир (SQV SGC, FTV) - 3200 - 3600 мг (6 капсул по 200 мг 3 раза в сутки или 8 капсул по 200 мг 2 раза в сутки) во время обильной еды.

3.10. Саквинавир (FTV)/Ритонавир - 400/400 мг 2 раза в сутки; 1000/100 мг 2 раза в сутки; 1600/100 мг 1 раз в сутки во время еды или Саквинавир (INV)/Ритонавир - 2 таблетки INV по 500 мг + 1 капсула по 100 мг RTV 2 раза в сутки.

3.11. Дарунавир (DRV)/Ритонавир - 2 капсулы по 300 мг DRV + 1 капсула по 100 мг RTV 2 раза в сутки.

4. Ингибиторы процесса присоединения ВИЧ к клеткам (фузии):

4.1. Энфувиртид (T-20) - 90 мг (1 флакон) 2 раза в сутки подкожно.

5. Нуклеозидные ингибиторы фермента РНК-полимеразы вируса гепатита С:

5.1. Рибавирин (RBV) - 800 мг в сутки (2 капс. по 200 мг 2 раза в сутки) при генотипах 2 и 3 вируса гепатита С и 1000 - 1200 мг (3 капс. по 200 мг утром и 2 - 3 капс. вечером) в зависимости от массы тела пациента при генотипах 1 и 4 вируса гепатита С.

6. Интерфероны:

6.1. Интерферон альфа-2a - 4,5 млн. ЕД под кожные инъекции ежедневно или 9 млн. ЕД - 3 раза в неделю для лечения хронического гепатита В.

6.2. Интерферон альфа-2b - 5 млн. ЕД под кожные инъекции ежедневно или 10 млн. ЕД - 3 раза в неделю для лечения хронического гепатита В.

6.3. Пегинтерферон альфа-2a - 180 мкг под кожные инъекции 1 раз в неделю для лечения хронических гепатитов В и С.

6.4. Пегинтерферон альфа-2b - 1,5 мкг/кг массы тела - под кожные инъекции 1 раз в неделю для лечения хронических гепатитов В и С.

к Методическим рекомендациям
Министерства здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
от 29 декабря 2006 г. N 7126-РХ

СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И РИФАБУТИНА
ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Антиретровирусные препараты	Суточные дозы антиретровирусных препаратов и рифабутина
Нуклеозидные ингибиторы	Применяют стандартные дозы
Ампренавир, фозампренавир (APV, FPV)	APV - в стандартной дозе; рифабутин - 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Ифавиренц (EFV)	EFV - в стандартной дозе; рифабутин - 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю
Индинашивир (IDV)	IDV - 1000 мг каждые 8 часов; рифабутин - 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Невирапин (NVP)	NVP - 200 мг 2 раза в сутки; рифабутин - 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Нелфинавир (NFV)	NFV - 1000 мг 3 раза в сутки; рифабутин - 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю
Ритонавир (RTV)	RTV - в стандартной дозе; рифабутин - 150 мг через день или 3 раза в неделю
Саквинавир (Фортоваза (SQV))	Не рекомендуется без усиления ритонавиром
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	LPV/r - в стандартной дозе; рифабутин - 150 мг через день или 3 раза в неделю
Атазанавир (ATV)	ATV - в стандартной дозе; рифабутин - 150 мг через день или 3 раза в неделю
Дарунавир (DRV)	Не рекомендуется без усиления ритонавиром
Схемы ИП с усилиением ритонавиром (SQV, ATV, IDV, APV, FPV, DRV)	ИП - в стандартной дозе; рифабутин - 150 мг через день или 3 раза в неделю

Приложение N 3
к Методическим рекомендациям
Министерства здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации

от 29 декабря 2006 г. N 7126-РХ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

АБСОЛЮТНЫЕ:

- снижение протромбинового индекса (< 70%);
9
- количества тромбоцитов (< 60 × 10⁹/л);
- удлинение времени свертывания крови (> 10 минут);
- выявление при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости очаговых процессов в печени (предполагаемый эхинококкоз или гемангиома печени);
- отказ пациента от проведения данной манипуляции.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ:

- выраженный асцит;
- правосторонний плеврит;
- холангит;
- билиарная обструкция любой этиологии (повышение уровня билирубина > 60 мкмоль/л).

Приложение N 4
к Методическим рекомендациям
Министерства здравоохранения и
социального развития
 Российской Федерации
 от 29 декабря 2006 г. N 7126-РХ

СИСТЕМЫ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПТАТОВ ПЕЧЕНИ И КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ИГА при помощи индекса Knodell оценивают в баллах от 0 до 18:

- 1 - 3 балла - хронический гепатит с минимальной активностью процесса;
- 4 - 8 баллов - слабовыраженный хронический гепатит;
- 9 - 12 баллов - умеренная активность хронического гепатита;
- 13 - 18 баллов - тяжелый хронический гепатит.

- Индекс фиброза по Knodell оценивают в баллах от 0 до 4:

- 0 баллов - фиброз отсутствует;
- 1 балл - фиброз и расширенное портальные тракты - слабовыраженный фиброз;
- 3 балла - порто-портальные и/или портоцентральные септы - выраженный фиброз (предцирроз);
- 4 балла - цирроз.

Шкала METAVIR является более чувствительной при оценке степени фиброза (F), так как при помощи шкалы METAVIR можно определить умеренную стадию фиброза, оцениваемую баллом "2", в то время как индекс Knodell не предусматривает выделения этой стадии болезни. Уровень некрозо-воспалительных изменений (A) в ткани печени по шкале METAVIR определяют по интегральному показателю тяжести и интенсивности ступенчатых и лобулярных некрозов. Выделяют следующие ступени:

- A0 - некрозо-воспалительной активности нет;
- A1 - активность минимальная;
- A2 - умеренная;
- A3 - выраженная.

КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПО ЧАЙЛЬДУ-ПЬЮ

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/ умеренная	Умеренная/выражен- ная
Билирубин, мг/дл	< 2,0	2 - 3	> 3,0
Альбумин, мг/л	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Протромбиновый индекс, %	> 60	40 - 60	< 40

Класс А - 5 - 6 баллов

Класс В - 7 - 9 баллов

Класс С - 10 - 15 баллов

Приложение N 5
к Методическим рекомендациям
Министерства здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
от 29 декабря 2006 г. N 7126-РХ

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ <1>

<1> Recommendations for grading acute and subacute toxic effects (October, 2000).

Гепатотоксичность оценивается на основании повышения в крови уровней аминотрансфераз (AcAT и АлAT) относительно верхней границы нормальных значений показателя.

Выделяют 4 степени гепатотоксичности, из которых 3 и 4 степень являются тяжелыми.

Степень 1: превышение верхней границы нормы в 1,25 - 2,5 раз

Степень 2: в 2,6 - 5,0 раза

Степень 3: в 5,1 - 10 раз

Степень 4: более чем в 10 раз

При развитии гепатотоксичности 3 степени, обусловленной приемом лекарственных препаратов, лечение данным препаратом временно приостанавливают до тех пор, пока уровни AcAT и/или АлAT не снижаются хотя бы до уровней 2 степени токсичности. При развитии 4 степени токсичности препарат, вызвавший токсический эффект, отменяют и повторно не назначают. Если токсический эффект обусловлен одновременно несколькими причинами (лекарственные препараты, употребление алкоголя и др.), то лечение временно приостанавливают, проводят дезинтоксикационную терапию. Решение о возобновлении терапии в подобных случаях принимают индивидуально.

Приложение N 6
к Методическим рекомендациям
Министерства здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
от 29 декабря 2006 г. N 7126-РХ

ИЗМЕНЕНИЕ СУТОЧНОЙ ДОЗИРОВКИ АРВ
ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Название препарата	Обычная доза для взрослого	Печеночная недостаточность
Зидовудин	300 мг два раза в сутки	200 мг два раза в сутки
Диданозин	При весе > 60 кг 400 мг один раз в сутки или 200 мг два раза в сутки При весе < 60 кг 250 мг один раз в сутки или 125 мг два раза в сутки	Эмпирическое снижение дозы
Ставудин	При весе > 60 кг 40 мг два раза в сутки При весе < 60 кг 30 мг два раза в сутки	Нет данных: обычная доза
Ламивудин	150 мг 2 раза в сутки	Нет данных: обычная доза
Абакавир	300 мг 2 раза в сутки	Нет данных: обычная доза
Ифавиренц	600 мг в сутки	Эмпирическое снижение дозы
Невирапин	200 мг один раз в сутки x 14 дней, затем 200 мг два раза в сутки	Эмпирическое снижение дозы
Нелфинавир	750 мг три раза в сутки или 1250 мг два раза в сутки	Эмпирическое снижение дозы
Индинавир	800 мг три раза в сутки	600 мг каждые 8 часов
Ритонавир	600 мг два раза в сутки	Эмпирическое снижение дозы *
Саквинавир	Инвираза: 1000 мг два раза в сутки, 400 мг два раза в сутки или 1600 мг один раз в сутки (с ритонавиром) Фортоваза: 1200 мг три раза в сутки	Эмпирическое снижение дозы *
Ампренавир	1200 мг два раза в сутки	При нарушениях средней тяжести: 450 мг два раза в сутки
Лопинавир/ ритонавир	400/100 мг два раза в сутки	Применять с осторожностью при существенном (> 3 степени) повышении AcAT или АлАТ

Атазанавир	400 мг в сутки или 300 мг + 100 мг Ритонавира в сутки	Противопоказан при умеренном или выраженным циррозе (категория В и С)
------------	---	---

Приложение N 7
к Методическим рекомендациям
Министерства здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
от 29 декабря 2006 г. N 7126-РХ

ПРОВЕДЕНИЕ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ
ПРИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ КОЖНОМ ТЕСТЕ НА ПЕНИЦИЛЛИН

- Показания: положительный кожный тест.
- Методы проведения: пероральный или в/в (пероральный метод более безопасный и легкий).
 - Место проведения: больничное учреждение.
 - Длительность: 4 часа.
 - Схема: вводить каждые 15 минут, используя указанное количество пенициллина для приготовления 30 мл перорального раствора.

ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПЕНИЦИЛЛИНА

Доза	Ед./мл	Мл	Ед.	Доза	Ед./мл	Мл	Ед.
1	1,000	0,10	100	8	10,000	1,20	12,000
2	1,000	0,20	200	9	10,000	2,40	24,000
3	1,000	0,40	400	10	10,000	4,80	48,000
4	1,000	0,80	800	11	80,000	1,00	80,000
5	1,000	1,60	1,600	12	80,000	2,00	160,000
6	1,000	3,20	3,200	13	80,000	4,00	320,000
7	1,000	6,40	6,400	14	80,000	8,00	640,000