

## **ВВЕДЕНИЕ**

Данная дипломная работа посвящается анализу современных методов диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Впервые ВИЧ-инфекция была описана в ее конечной стадии, позднее получившей название «Синдром приобретенного иммунного дефицита» (СПИД) – AcquiredImmunodeficiencySyndrome (AIDS), в «Еженедельном вестнике заболеваемости и смертности», который выдается центрами по контролю за болезнями – CDC (США, Атланта) от 05.06.81 г. Несколько одновременно зарегистрированных случаев пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у молодых людей, не имевших в анамнезе факторов, вызывающих нарушения иммунитета, привели исследователей к мысли о наличии у этих лиц поражения иммунной системы невыясненной этиологии.

Открытие вируса, вызывающего СПИД, в 1983 г. принадлежало двум ученым – Роберту Галло (руководителю лаборатории клеточной биологии опухолей в Национальном Институте рака в США) и Люку Монтенье (профессору вирусологии из Института Пастера во Франции). С согласия обоих ученых, решением Международного Комитета номенклатуры в 1987 г. вирус получил название – HIV (HumanImmuneDeficiencyVirus) или ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

ВИЧ-инфекция/СПИД остается одной из наиболее актуальных проблем современной инфектологии, учитывая ее широкую распространенность, сокращение продолжительности жизни, трудности в лечении и высокую летальность. По данным Программы развития ООН, ВИЧ стал причиной «наиболее масштабного регресса в развитии человека» в современной истории. На сегодня в мире насчитывается около 45 миллионов человек, живущих с этой проблемой, 35 миллионов человек уже умерло.

Объект исследования: истории болезней и статистические данные.

Предмет исследования: анализ современной диагностики, профилактики ВИЧ-инфекции и ее эффективность.

Гипотеза исследования: своевременно начатое лечение препаратами, соответствующих стадиям течения заболевания, способствует продлению полноценной жизни пациента.

Целью данной дипломной работы является: изучить анализ современной диагностики, профилактики ВИЧ-инфекции и ее эффективность.

Для достижения данной цели нами были решены следующие задачи:

Изучение характера заболевания

Методы лечения на современном этапе

Методы диагностики на современном этапе

Анализ эффективности лекарственных препаратов применяемых в лечении ВИЧ – инфицированных

# ГЛАВА 1 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ВИЧ-инфекция - медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека, поражающего иммунную систему, в результате чего организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят к гибели больного.

## 1.1 Этиология

Вирус иммунодефицита человека относится к семейству РНК-содержащих ретровирусов и классифицирован на сегодня в подсемейство лентивирусов, то есть вирусов медленных инфекций. Зрелый вирион ВИЧ - это сферическая частица диаметром около 100 нм, состоящая из сердцевинки и оболочки. Геном ВИЧ содержит 3 основных структурных гена - *gag*, кодирующий образование внутренних белков (p17/18, 24/26, 55/56), *env*, кодирующий гликопротеины оболочки (gp41/36, 120/105, 160/140) и *pol*, кодирующий ферментные системы, включая обратную транскриптазу (p31, 51, 66/68). Кроме того, известны регуляторные гены возбудителя (*tat*, *rev*, *nef*, *vpr*, *vif*, *vpr*), которые обеспечивают контроль за его репликацией.

ВИЧ генетически и антигенно неоднороден - описаны два типа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (течение ВИЧ-2-инфекции считается более продолжительным). В последнее время в зависимости от варианта строения участка *env* стали выделять различные субтипы ВИЧ-1, обозначаемые латинскими буквами (А-Н). Более того, в разных регионах мира данные субтипы выявляются с различной частотой. В частности, субтипы А, D, Н чаще обнаруживают в Центральной Африке; Е, G - в Центральной Африке и Юго-Восточной Азии; В - в Южной и Северной Америке, Европе, Юго-Восточной Азии; С - в Южной Америке, Юго-Западной Азии, Южной Африке; F - Южной Америке

и Центральной Африке. Однако достоверной зависимости особенностей клинического течения ВИЧ-инфекции от субтипа возбудителя пока установить не удалось. В этой связи выделение субтипа в большей степени имеет эпидемиологическое значение.

ВИЧ не стоек во внешней среде. Он инактивируется при температуре 56 С за 30 минут, при кипячении - через одну минуту, погибает под воздействием химических агентов, допущенных для проведения дезинфекции. Вирус относительно устойчив к ионизирующей радиации, ультрафиолетовому облучению и замораживанию при минус 70 С. Однако имеются данные о возможности возбудителя сохраняться во внешней среде в течение нескольких дней в высушенном состоянии, особенно в крови и сперме.

## **1.2 Эпидемиология**

В настоящее время ВИЧ-инфекция распространена повсеместно и зарегистрирована почти во всех странах мира. Однако отмечается ее неравномерное распределение по континентам и странам. Можно условно выделить регионы с высокой (Цетральная и Южная Африка, Латинская Америка, Южная Азия), средней (Северная Америка, Юго-Западная и Восточная Европа, Австралия) и низкой (Северная Африка, Северная Европа, Северная Азия) интенсивностью циркуляции возбудителя.

Источником инфекции являются инфицированные люди - больные всеми клиническими формами и “вирусоносители”, в крови которых циркулирует вирус. Он содержится в большой концентрации не только в крови, но и, в первую очередь, в сперме, а также в менструальных выделениях и вагинальном (цервикальном) секрете. Кроме того, ВИЧ обнаруживается в грудном молоке, слюне, слезной и спинномозговой жидкости, в биоптатах различных тканей, поте, моче, бронхиальной жидкости, кале. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют

кровь, сперма и вагинальный секрет, имеющие достаточную для заражения долю инфекта.

Ведущее значение в передаче ВИЧ имеет контактный механизм передачи возбудителя. Он включает половой и гемоконтактный (трансфузионный, парентеральный и при контакте с кровью, в том числе во время прохождения ребенка по родовым путям и при грудном вскармливании) пути передачи вируса. В любом случае, помимо наличия достаточной концентрации возбудителя в биологическом материале, необходимо его попадание во внутренние среды организма.

Половым путем такие особые условия происходят при контактах, которые сопровождаются микро- и макроповреждениями, а также механическим втиранием инфекционного материала. В этой связи, конечно же, огромное значение придается наличию воспалительных заболеваний половых органов, которые являясь выходными и входными воротами для возбудителя, значительно повышают уровень передачи ВИЧ-инфекции в обоих направлениях. Особенно интенсивная передача ВИЧ наблюдается при гомосексуальных половых контактах, при этом риск заражения пассивного гомосексуалиста в 3-4 раза больше, чем активного. Данная ситуация обусловлена большей травматизацией при анальных сношениях, чем при вагинальных, поскольку эпителий прямой кишки для половых сношений не приспособлен. Значительная вероятность заражения половым путем и при гетеросексуальных контактах с больными (“носителями”), причем инфицирование женщин от мужчин должно происходить несколько чаще, чем мужчин от женщин. Это связано с большей концентрацией вируса в семенной жидкости по сравнению с выделениями из женских половых путей. Однако на практике данный феномен не имеет такого существенного значения, поскольку при вагинальных сношениях условия для передачи ВИЧ (в первую очередь наличие воспалительных заболеваний или нарушений целостности слизистых оболочек половых органов) возникают не так уж

часто. В этих ситуациях вероятность заражения напрямую зависит от длительности полового общения с ВИЧ-инфицированным.

Гемоконтактный путь передачи реализуется при переливании крови и некоторых ее препаратов, повторном использовании инфицированного медицинского инструментария, в том числе шприцев и игл. Чаще всего это происходит у наркоманов при внутривенном введении наркотических препаратов одними и теми же шприцами и иглами, либо при применении общего оборудования для использования наркотика, либо при употреблении уже заведомо инфицированного наркотического средства (добавление инфицированной крови на этапе приготовления наркотика). В настоящее время это глобальная проблема для России, поскольку наркотический контакт является основным фактором риска заражения ВИЧ-инфекцией в стране. Рост числа зараженных наркоманов приводит к увеличению числа случаев заражения при гетеросексуальных связях. В свою очередь растущее число зараженных женщин увеличивает вероятность рождения инфицированных детей.

Что касается профессионального заражения ВИЧ медицинских работников, то, считается, что заражение медицинского персонала при профессиональном контакте с ВИЧ-инфицированным пациентом и его биологическими материалами (в первую очередь уколы и парезы) в среднем происходит лишь в 1 из 200-300 таких случаев.

Другим, менее значимым, является вертикальный механизм передачи возбудителя, который реализуется в организме беременной женщины, когда плод заражается в матке (трансплацентарный путь). Необходимо отметить, что риск передачи ВИЧ детям от сероположительных матерей составляет 15 - 30% (по некоторым источникам до 50%) и зависит от активности вирусной репликации и стадии заболевания. В целом от матери наиболее часто заражение ребенка происходит также контактно при травматизации родовых путей и ребенка во время родов. Возможно инфицирование детей через грудное молоко. В России были описаны случаи заражения

неинфицированных кормящих женщин от зараженного ребенка, когда фактором передачи была кровь из повреждений в полости рта ребенка, а входными воротами - трещины околососковой области у матери (Покровский В.В., 1996).

Трансмиссивная передача ВИЧ практически невозможна, так как возбудитель в организме кровососов не размножается. Бытовая передача вируса при обычном общении людей не установлена. ВИЧ не передается через воздух, питьевую воду и пищевые продукты.

Восприимчивость к ВИЧ у людей всеобщая.

### **1.3 Патогенез ВИЧ-инфекции**

Проникнув в организм человека, возбудитель способен прямо инфицировать довольно много разных типов дифференцированных клеток: прежде всего CD4-лимфоциты (хелперы), а также моноциты/макрофаги, альвеолярные макрофаги легких, клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки лимфоузлов, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки, эндотелиоциты сосудов, клетки шейки матки и т.д. Основным способом попадания ВИЧ внутрь клетки является его связывание со специфическим рецептором клеточной оболочки (молекулой CD4) с помощью гликопротеина gp120 и слияние с плазматической мембраной (благодаря гликопротеину gp41) с последующей пенетрацией через нее или путем эндоцитоза. После проникновения вирусного генома в цитоплазму информация с вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы переписывается на ДНК. Затем к образовавшейся одонитевой структуре ДНК с помощью того же фермента достраивается вторая нить ДНК. Линейная промежуточная форма ДНК транспортируется в ядро, где приобретает кольцевую форму, интегрируется с ДНК клетки с помощью фермента интегразы, превращаясь в ДНК-провирус. С момента наступления фазы интеграции не происходит транскрипции и трансляции с

генов вируса. Подобно другим возбудителям медленных вирусных инфекций ВИЧ может длительное время находиться в организме человека в состоянии “носительства”, не вызывая клинических симптомов болезни.

Ключевым вопросом патогенеза ВИЧ-инфекции является активация провируса. При этом активирующими факторами могут выступать различные антигены, цитокины, клеточные транскрипционные факторы, собственные и гетерологическиетрансактиваторы и др. Вирусная ДНК становится матрицей, с которой списывается РНК, собирающая новую вирусную частицу. Этот процесс во многом обуславливает протеаза вируса. Процессы активации транскрипции и синтез белков-предшественников иногда принимают взрывообразный характер. Завершающим этапом морфогенеза ВИЧ является сборка вирусных частиц и выход их из клетки.

В целом полный жизненный цикл вируса реализуется довольно быстро, всего за 1-2 суток. При этом в день формируется до 1 млрд вирусных частиц. С одной стороны, это способствует накоплению значительного количества мутантных вариантов и является одним из механизмов, приводящих к изменчивости ВИЧ. Последнее, в свою очередь, помогает “ускользнуть” возбудителю из под иммунного надзора. ВИЧ имеет повышенную способность к мутациям, поскольку у него отсутствуют специальные механизмы корректировки генетических ошибок. В том числе довольно часты точечные мутации в виде замены одного нуклеотида другим, а также включения новых нуклеотидов или их выпадения. Этого вполне достаточно, чтобы изменить структуру вирусного белка. Кроме того, исследования последних лет показали, что при появлении в одной инфицированной клетке двух вариантов возбудителя они могут обмениваться генетическим материалом (рекомбинировать). Образование рекомбинантов является также одним из механизмов изменчивости ВИЧ. Все это приводит к возникновению новых штаммов, различающихся в том числе и по чувствительности к противовирусным препаратам.

С другой стороны, активная вирусная репликация напрямую в значительной степени коррелирует с клиническими проявлениями. Так, в острой фазе и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (при недостаточном антительном ответе) ежедневно может образовываться до 100 млн новых вирусных частиц. Кроме того, в ранней фазе заболевания количество пораженных ВИЧ CD4-клеток может достигать 1%. Однако в период отсутствия клинических проявлений количество последних уменьшается в 1000 раз и более на фоне снижения вирусной нагрузки.

Инфицированная клетка, в которой прошел цикл активной репликации вируса, подвергается прямой деструкции и цитолизу. Этот процесс, называемый еще цитонекрозом, это и есть один из основных феноменов цитопатогенного действия ВИЧ.

ВИЧ по своей природе в первую очередь является иммуотропным, поэтому иммунная система начинает играть все более активную роль в общем патогенезе заболевания. Постепенно нарастает процесс физического разрушения CD4-лимфоцитов (главная клетка-мишень для ВИЧ), соответственно, возрастает количество CD8-лимфоцитов, причем уже в ранние периоды от начала инфекционного процесса. Нарушается функциональное состояние Т-лимфоцитов, проявляющееся существенным снижением их способности реагировать на различные мутагены и антигены еще задолго до очевидного падения CD4-клеток. Достоверно уменьшается активность нормальных киллеров, отмечается не только нарушение морфологии макрофагально-моноцитарных клеток, а также выраженные изменения их функций.

Таким образом, постоянная вирусная активность, направленная на подавление CD4-клеток, приводит к их уменьшению. Это является главной особенностью патогенеза заболевания. Причем динамика развития дефицита CD4-клеток прямо коррелирует с клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции.

К настоящему времени установлено, что в основе иммуносупрессии существенную роль играет не только прямое цитопатическое действие вируса, но и ряд опосредованных процессов. В начальные сроки течения инфекции идет выработка противовирусных антител. Какую-то часть вирусного пула такие антитела инактивируют, но остановить прогрессию инфекционного процесса не способны. Вирус забегает вперед и бьет иммунную систему еще до того, как она выработает ответ на предыдущий удар. Однако именно способность иммунной системы человека длительно сопротивляться ВИЧ и обуславливает длительность течения заболевания и существования этого организма в качестве источника инфекции.

#### Цитопатогенные эффекты ВИЧ.

Ведущим звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции является поражение Т-хелперов, которое обусловлено:

- преждевременным старением и гибелью инфицированных клеток
- уничтожением зараженных клеток лимфоцитами-эффекторами антителозависимой клеточной цитотоксичности;
- блокадой рецепторов CD4 вирусным гликопротеином gp120;
- аутоиммунными процессами.

На Т-хелперы ВИЧ оказывает прямой цитопатогенный эффект. Истощение пула Т-хелперов приводит к тому, что они не могут полноценно обеспечивать

функцию и взаимодействие других иммунокомпетентных клеток. Однако и на ранних этапах течения ВИЧ-инфекции, когда еще нет выраженного снижения содержания CD4<sup>+</sup>-клеток, а доля инфицированных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов не превышает 0,01% их числа, основное значение в развитии дисбаланса иммунного ответа, формировании иммунодефицита принадлежит нарушениям регуляторных функций Т-хелперов/индукторов. Причиной указанных нарушений является блокада рецептора CD4.

Нарушение функции Т-хелперов влечет за собой снижение цитотоксической активности Т-супрессоров, на которые ВИЧ также

оказывает цитопатогенный эффект, что, в свою очередь, обуславливает появление оппортунистических инфекции и СПИД-индикаторных опухолей.

С развитием выраженной вирусемии количество инфицированных клеток в крови и интенсивность их гибели возрастает. От момента инфицирования до терминальной стадии СПИД содержание CD4<sup>+</sup>-клеток уменьшается более чем в 20 раз.

Функционирование В-лимфоцитов контролируется Т-лимфоцитами. Поэтому, вероятно, дисфункции В-системы в целом могут быть вторичными по отношению к дисфункции Т-хелперов и Т-супрессоров. Кроме того, ВИЧ способен прямо инфицировать В-лимфоциты и вызывать их разрушение. Опыт показывает, что содержание В-лимфоцитов в периферической крови больных в стадии СПИД может быть в три с лишним раза ниже нормы.

Клинические проявления заболевания обусловлены непосредственным патогенным эффектом вируса и его белков на клетки-мишени, истощением пула CD4<sup>+</sup>-клеток крови, а также нарушением кооперативных связей и функций иммунокомпетентных клеток, что приводит к формированию иммунодефицита.

#### **1.4 Симптомы и течение ВИЧ-инфекции**

ВИЧ-инфекция характеризуется многолетним течением. При этом в общих чертах инфекционный процесс проходит следующую определенную стадийность. После заражения через некоторое время происходит активная вирусная репликация в крови, которая сопровождается гибелью части CD4-клеток и развитием сероконверсии с появлением антител к возбудителю. У некоторых больных в этот период наблюдается ответная реакция организма в виде клинико-лабораторного симптомокомплекса, исчезающего через определенный промежуток времени. В последующем, на фоне примерно равной борьбы иммунной системы и возбудителя, активность последнего несколько снижается. Это проявляется отсутствием клинической

симптоматики и снижения количества CD4-клеток. Однако многолетняя изнуряющая борьба приводит к ослаблению защитных сил организма. В результате активность вирусной репликации начинает нарастать, происходит прогрессирующее уменьшение уровня CD4-клеток, сопровождающееся постепенным усилением проявлений оппортунистических инфекций или новообразований. Последние со временем прогрессируют и приводят больного к стойкой нетрудоспособности и, в конечном итоге, к смерти. Среднюю продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного человека (не получающего противовирусную терапию) сейчас оценивают в 12 лет.

В России считается основной и рекомендуется для практического использования классификация, предложенная академиком В.И.Покровским и соавт. в 1989 году и усовершенствованная ими в 2001 году:

1. Стадия инкубации

2. Стадия первичных проявлений

А - бессимптомная сероконверсия

Б - острая инфекция без вторичных заболеваний

В - острая инфекция с вторичными заболеваниями

3. Латентная стадия

4. Стадия вторичных заболеваний

А - потеря массы тела менее 10%; поверхностные грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)

Б - прогрессирующая потеря массы тела более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более 1 месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши

фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)

В - кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; атипичные микобактериозы; внелегочный туберкулез; диссеминированная саркома Капоши; поражения ЦНС различной этиологии фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)

#### 5. Терминальная стадия

Установлено, что инкубационный период (от момента инфицирования до первых клинических проявлений или сероконверсии) продолжается от 2-4 недель до 2-3 месяцев, а, по некоторым данным, и дольше, однако это происходит крайне редко. Длительность его зависит от пути заражения, дозы и вирусологических свойств самого возбудителя, а также от реактивности иммунной системы макроорганизма. В данный промежуток времени верифицировать ВИЧ-инфекцию можно только обнаружив сам вирус, его антигены или генный материал. В некоторых случаях высокий риск заражения можно предполагать при наличии весомих доказательств, установленных при сборе эпидемиологического анамнеза. Инкубационный период завершается либо клинической манифестацией - острой первичной инфекцией, либо при ее отсутствии - появлением антител к ВИЧ (сероконверсия, также как и клиническая симптоматика, свидетельствует об активной ответной реакции организма человека на инфекцию).

### 1.5 Стадии ВИЧ-инфекции

Стадия первичных проявлений.

Клинические признаки острой инфекции часто имеют неспецифический характер. Некоторые авторы отождествляют ее с

“мононуклеозоподобным” синдромом, другие - с “краснухоподобным”, острым респираторным заболеванием и т.п. Клиническая манифестация определяется синдромом общей интоксикации (выраженность которого может быть различной), слабостью, лихорадкой, болью в мышцах и суставах, снижением аппетита, тошнотой, рвотой, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, тонзиллитом, полилимфаденитом, гепатоспленомегалией, уменьшением массы тела, диареей, нередко этим явлениям сопутствует сыпь на коже (чаще пятнистая или пятнисто-папулезная не более 5-7 мм в диаметре, преимущественно на лице и туловище, а иногда и на конечностях, включая ладони и стопы), а также изъязвления на слизистых оболочках ротовой полости и половых органов. Кроме того, могут регистрироваться преходящие нарушения деятельности центральной нервной системы - от головных болей и периферической невропатии (плечевая плексопатия, мононевриты черепных или периферических нервов, острая демиелинизирующая полиневропатия) до развития асептического менингоэнцефалита и острой обратимой энцефалопатии с потерей ориентации, памяти и сдвигами в сознании.

При лабораторном исследовании периферической крови в начале клинической манифестации отмечается лимфопения, которая в последующем сменяется относительным лимфоцитозом. Своеобразная реакция со стороны лимфоцитов объясняется достоверным уменьшением количества CD4-клеток с дальнейшим некоторым возрастанием числа CD8-клеток. Также в крови возможны незначительные тромбоцитопения и повышение СОЭ. Таким образом, значительное снижение уровня CD4-клеток даже у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией может приводить к развитию оппортунистических инфекций. Вот почему разделяют острую инфекцию с присутствием или отсутствием вторичных заболеваний. Следует отметить, что присоединение последних в данный период заболевания в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. В первую очередь это касается детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и ослабленных больных.

Специфические антитела к ВИЧ в сыворотке крови начинают обнаруживаться уже через 1 неделю после начала острых проявлений, а после 2-х недель - большинство больных уже четко серопозитивны. Однако у незначительной части пациентов их выявляют не в начале, а по завершению острой фазы. Это делает весьма затруднительной диагностику острой ВИЧ-инфекции, особенно с учетом неспецифической клинической картины.

Продолжительность острой ВИЧ-инфекции составляет от 1 - 2 недель до месяца. При этом необходимо отметить, что острая фаза развивается не у всех ВИЧ-инфицированных и в виду трудности ее установления процент таких случаев от общего числа не берется оценить никто. Некоторые исследователи считают, что манифестация острой сероконверсии при инфекции ВИЧ является признаком вероятной быстрой прогрессии к тяжелому клиническому СПИДу.

Следует заметить, что на практике большинство ВИЧ-инфицированных выявляется через несколько лет после первичных проявлений болезни. В этой связи логично предположить наличие стертого (субклинического) течения данного периода ВИЧ-инфекции, когда пациенты не теряют трудоспособности и не считают необходимым обращаться за медицинской помощью. Более того, часто при беседе с ВИЧ-инфицированными не удается обнаружить анамнестических признаков острой ВИЧ-инфекции. В данных случаях стадия первичных проявлений трактуется как бессимптомная сероконверсия, характеризующаяся лишь появлением антител к возбудителю. При этом антитела по срокам появляются несколько позже, чем при клинически манифестной острой ВИЧ-инфекции. В целом, у 90-95% ВИЧ-инфицированных антитела к вирусу появляются в течение 3-х месяцев после заражения, у 5-9% - в течение 3-6 месяцев и лишь у 0,5-1% - в более поздние сроки.

Начало СПИДа , стадия вторичных проявлений. Вслед за стадией первичных проявлений, общая продолжительность которой может варьировать от 2-3 до 10-15 лет, начинается симптоматическая хроническая

фаза ВИЧ-инфекции. Продолжающаяся репликация ВИЧ, приводящая к гибели CD4-клеток и истощению их популяции, способствует переходу болезни в стадию вторичных заболеваний, обусловленных оппортунистическими бактериальными, вирусными, протозойными инфекциями и/или злокачественными новообразованиями и аутоиммунными процессами.

#### Общие симптомы

- Лихорадка
- Интоксикация
- Лимфаденопатия
- Дефицит массы тела
- Анергия

#### Поражение органов дыхания

- Пневмонии: пневмоцистная (более 50%),

цитомегаловирусная криптококковая

- Туберкулез легких

#### Поражение ЖКТ

- Кандидозный стоматит
- Волосатая лейкоплакия
- Хроническая диарея

#### Кожные проявления

- Многоочаговый опоясывающий лишай
- Себорейные дерматиты
- Герпетические высыпания
- Другие поражения кожи

#### Неврологические нарушения

- Прогрессирующая деменция (энцефалопатия)
- Атаксия (изза миелопатии)
- Периферическая нейропатия
- Прогрессирующее снижение зрения (цитомегаловирусный ретинит)

- Токсоплазмозный энцефалит
- Криптококковый менингит
- Лимфома головного мозга

Лабораторные исследования

- Исследования крови на антитела к ВИЧ
- Исследования иммунитета (снижение показателя CD4/CD8; снижение уровня CD4- $<500$ /мкл)

- Выявление оппортунистических и др. инфекций

Клиническая картина СПИДа (вторичные заболевания)

Более чем у 90% больных СПИДом причиной летальных исходов являются вторичные заболевания (В. И. Покровский, 1989; В. В. Покровский, 2003).

Развитие иммунодефицита и присоединение оппортунистических иммуноопосредованных заболеваний, по существу, знаменует начало СПИДа.

В зависимости от уровня Т-лимфоцитов и клинической симптоматики выделяют СПИД-ассоциированный (связанный) комплекс (САК) и СПИД-индикаторные болезни (фаза развернутого СПИДа). Важно отметить, что в процессе течения болезни в фазе САК или фазе развернутого СПИДа может отмечаться как прогрессирование (спонтанное, после ранее проводимой антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии), так и ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

СПИД-ассоциированный симптомокомплекс

СПИД-ассоциированный симптомокомплекс (англ. ARS-AIDS related complex — «родственный СПИДу комплекс»), по классификации США, 1993 — категория В (ни А, ни С) характеризуется различными инфекциями вирусной, бактериальной, грибковой природы, которые пока еще протекают довольно благоприятно и купируются обычными терапевтическими средствами. Со временем эти изменения становятся более

глубокими, не реагируют на стандартные методы лечения, приобретая упорный затяжной

характер, что свидетельствует о наступлении фазы развернутого СПИДа.

В эту фазу больные жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, отсутствие ощущения утренней свежести, потливость, плохой аппетит. Без видимой причины могут возникать расстройство стула, неприятные ощущения в области живота, у женщин — аменорея.

Достаточно характерны повторные интеркуррентные заболевания, ранее наблюдавшиеся значительно реже.

При объективном обследовании иногда отмечаются увеличение лимфатических узлов, тенденция к похудению, субфебрилитет, реже — более высокая лихорадка.

При динамическом наблюдении, как и в стадии первичных проявлений, можно отметить прогрессирующее нарушение интеллекта, соответствующее продолжающейся ВИЧ-энцефалопатии.

Уже в начальную фазу САК начинают выявляться признаки оппортунистических заболеваний, преимущественно поверхностных, с локализацией патологических изменений на коже и слизистых.

Часто на коже активизируется пиогенная инфекция — стафило- и стрептодермии:

- Пиодермии в виде фолликулитов (их отличительной особенностью является распространение процесса вглубь фолликула);
- Рецидивирующие фурункулы (в патологический процесс помимо фолликула вовлекается и окружающая ткань, инфильтрат распространяется на всю кожу и частично гиподерму);
- Рецидивирующие карбункулы (очаг слившихся фурункулов);
- Вульгарный сикоз (наличие остиофолликулитов и глубоких фолликулитов, чаще всего в области усов и бороды, на конъюнктиве).

У этих больных часто выявляются функциональные изменения нервной и эндокринной систем. Течение отличается необычайной стойкостью к проводимому лечению;

- Гидрадениты (остро возникающее воспаление потовых желез) — воспаление в дерме с последующим выделением большого количества гноя;

- аспе (гнойное воспаление сальной железы), при снижении бактерицидных свойств кожного сала. Течение длительное, хроническое с последующим образованием рубчиков в периоде разрешения процесса;

- Стрептококковые пиодермии (импетиго), локализирующиеся вне волосяных фолликулов и придатков кожи, что является характерным для стрептококковой пустулы. Особенностью течения импетиго у больных СПИДом является значительная распространенность процесса, агрессивность течения и стойкость к проводимому лечению. Некоторые исследователи обращают внимание на повышенную контагиозность штаммов стрептококка, полученных у этих больных;

- Эктима — глубокие стрептококковые поражения в дерме воспалительного инфильтрата, затем пустулы и массивной корки. Преимущественная локализация — нижние конечности, течение длительное;

- Рожа кожных покровов, которая у больных СПИДом может локализоваться на любом участке тела (туловище, руки, лицо, гениталии и другие участки). Течение торпидное, длительное, с отечностью кожи в очаге поражения;

- Пиодермия гениталий по типу шанкра. Вначале появляется фликтена — пузырь с серозной, а затем гнойной жидкостью, который вскрывается с образованием эрозий, в последующем трансформируется в язву с выраженным инфильтратом в основании. Образовавшийся инфильтрат выходит далеко за пределы язвы, что, как полагают, является характерным признаком для шанкриформной пиодермии при СПИДе.

В клинике СПИДа отмечается большая частота грибковых заболеваний:

- Кандидозные поражения кожных покровов с локализацией в области пахово-бедренных, межягодичных и подмышечных складок, под грудными железами (у женщин). Появляются эритематозные очаги поражения ярко-красного цвета с небольшой отечностью и болезненными трещинами в очаге. По краям высыпаний могут располагаться рассеянные папулы фолликулярного типа или плоские, слегка инфильтрированные бляшки, на поверхности которых определяются небольшое шелушение и наслоение корочек желтоватого цвета. Характерны болезненность, жжение и зуд в очаге поражения;

- Кандидозное поражение слизистых полости рта и гениталий с ощущением сухости, жжения и даже зуда. После этого появляются пятнисто-папулезные высыпания ярко-красного цвета, поверхность пораженного участка покрыта беловато-серым творожистым налетом. При удалении налетов обнажается гиперемированная слизистая. У больных СПИДом на слизистых при кандидозе часто образуются болезненные эрозии и язвы. Кандидоз может распространиться на пищевод, желудок и другие внутренние органы. При этом высыпания могут обнаруживаться на коже;

- Себорееподобный дерматит с поражением кожи лица, шеи, рук (локтевых сгибов), пахово-бедренных областей, подколенных ямок. Отличается клинически и гистологически от истинного себорейного дерматита. Окраска высыпаний розово-красная, их поверхность покрыта небольшим количеством чешуек и желтоватых корочек. Отмечается сильный кожный зуд. Эффективности от кортикостероидных мазей практически нет, что является характерным признаком СПИДа;

- Отрубевидный, или разноцветный лишай вызывается грибом *microsporumfurfur*, который локализуется в самой поверхностной части рогового слоя и устья фолликулов. Большую роль в патогенезе заболевания играет повышенная потливость. Течение хроническое, с частым рецидивирующим течением. Пораженные участки кожи — грудь, межлопаточная область, волосистая часть головы (без поражения волос),

кожа лица представляет собой крупные не воспалительного характера пятна светло- и темно-коричневого цвета с легким отрубевидным шелушением;

- Эритразма, заболевание вызывается *microsporumminu-tissimum* и характеризуется появлением на коже коричневых или коричнево-розовых пятен, резко ограниченных, особенно по краям. У мужчин кожа поражается чаще в бедренно-мошоночной области, у женщин — в подмышечных областях, реже под грудными железами и в других складках кожи. В очагах поражения отмечается большая болезненность, более выраженные неприятные ощущения зуда.

Лабораторными признаками САК являются:

- уровень CD4-лимфоцитов в крови менее 500 кл/мкл (в норме их количество превышает 500 кл/мкл);
- снижение показателя CD4/CD8 ниже 1,0 (норма 1,5-2);
- анемия и/или лейкопения, и/или тромбоцитопения, и/или лимфопения;
- повышение содержания иммуноглобулинов А и G в сыворотке крови (норма IgA —  $2,1 \pm 0,1$  г/л, IgG —  $9,8 \pm 0,6$  г/л);
- повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (норма  $35,4 \pm 4,9$  ед. опт. плотности).

Диагноз САК устанавливается при наличии двух клинических симптомов и не менее двух лабораторно-диагностических признаков, которые отвечают приведенным выше критериям САК.

Иногда болезнь из стадии первичных проявлений довольно быстро переходит в стадию СПИДа без предварительной стадии САК. Вероятность быстрого перехода от ПГЛ к СПИДу существенно увеличивается при проявлении у пациента одного из следующих симптомов:

- ночные поты;
- спленомегалия;
- лихорадка;
- неоднократное обострение опоясывающего лишая.

Прогностическое значение имеют уровни CD4, p24-антигена. Однако решающее значение имеет уровень вирусной нагрузки.

Латентная стадия.

Период, когда компенсаторные возможности макроорганизма способны поддерживать уровень иммунитета, достаточный для защиты от вторичных заболеваний, называют латентным. Длится он многие годы, в среднем – 5-7 лет.

Он начинается сразу после стадии первичных проявлений, а при наличии острой фазы – после стихания клинической симптоматики и появления в крови антител к вирусу. Поначалу положительные серологические реакции на ВИЧ-инфекцию в иммуноферментном анализе (ИФА) и иммуноблотинге (ИБ) при отсутствии клинических признаков заболевания являются единственной характеристикой инфекционного процесса. Однако бессимптомной латентную стадию назвать нельзя, поскольку единственным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции может быть увеличение лимфатических узлов.

В целом, определение синдрома персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ) таково: увеличенные лимфоузлы не менее 1 см в диаметре в двух или более несоприкасающихся внепаховых локусах, сохраняющие свой вид по меньшей мере три месяца в отсутствие какого-либо текущего заболевания или лечения, которое могло бы вызывать такой эффект. При этом клинические наблюдения за ВИЧ-инфицированными в данной стадии заболевания свидетельствуют об их эластической консистенции, безболезненности при пальпации, неспаянности с окружающими тканями, асимметричном расположении и лабильности увеличения (вовлечение в процесс все новых и новых лимфоузлов с тенденцией к изменению размеров старых).

Помимо генерализованной лимфаденопатии в латентной стадии могут наблюдаться незначительное увеличение печени и селезенки. Считается, что

длительность данной стадии напрямую зависит от абсолютного количества CD4-лимфоцитов. При этом снижение их уровня до 500 в мкл и ниже является критическим. Вследствие чего резко повышается вероятность перехода заболевания в следующую стадию вторичных заболеваний.

Фазы 4А, 4Б и 4В ВИЧ-инфекции.

Фаза 4А обычно развивается через 6-10 лет от момента заражения. Для нее характерно бактериальное, грибковое и вирусное поражение слизистых и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно фаза 4А развивается у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов  $0,35-0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Фаза 4Б (умеренно выраженная, "промежуточные" признаки) по клиническим проявлениям болезни близка понятию САК. При этом имеются какие-либо общие симптомы или признаки СПИДа без генерализации оппортунистических инфекций или опухолей, встречающихся на более поздних стадиях заболевания. То есть в данный период болезни речь идет о более серьезных поражениях, чем в фазе 4А, и не о смертельных, по сравнению с фазой 4В. Характерны: необъяснимая пролонгированная лихорадка перемежающегося или постоянного типа более 1 месяца, необъяснимая хроническая диарея более 1 месяца, потеря веса более 10% массы тела. Отмечаются более глубокие изменения на коже и слизистых оболочках, имеющие склонность к распространению и повторному рецидивированию (опоясывающий лишай, волосатая лейкоплакия, некротический гингивит и периодонтит, бациллярный ангиоматоз, локализованная саркома Капоши).

В данной фазе ВИЧ-инфекции могут наблюдаться бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные поражения внутренних органов, но без диссеминации инфекционного процесса. Среди них наиболее часто развиваются бактериальные или грибковые поражения легких. Возбудителями бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных чаще всего бывают *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Кроме

того, пневмонию могут вызывать стафилококки, нокардии, легионеллы, микоплазмы, родококки, стрептококки группы В, клебсиеллы, протей, эшерихии, синегнойная палочка и некоторые анаэробные бактерии. Нередко возникают микробные, вирусно-микробные и микробно-протозойные ассоциации. Симптоматика бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных достаточно типична и практически не отличается от клинических проявлений пневмоний у лиц, не зараженных ВИЧ: синдром общей интоксикации, повышение температуры тела, кашель с мокротой, влажные хрипы, уплотнение в легких, соответствующая рентгенологическая картина и т.д. Особое место занимает туберкулез легких, который и сам по себе остается очень важной проблемой, в особенности для России.

Считается, что наличие ВИЧ у ранее переболевших туберкулезом в 30% случаев приводит к рецидиву туберкулеза. Грибковые поражения (кандидоз, криптококкоз, реже - аспергиллез, споротрихоз, мукомикоз, эндемичные микозы - гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, пенициллиоз) у ВИЧ-инфицированных больных также встречаются довольно часто. Входными воротами инфекции чаще всего являются легкие. Проникшие сюда грибы создают первичный очаг инфекции. При этом активация латентной инфекции происходит по мере развития иммунодефицита.

Патогенез идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, вероятно, обусловлен прямым поражением ВИЧ мегакариоцитов, содержащих рецепторы CD4 (последние отсутствуют на тромбоцитах). Помимо этого механизма, тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных может быть связана с аутоиммунной агрессией. На фоне прогрессирующей иммуносупрессии определяется тенденция к анемии. Лейкопения обусловлена главным образом лимфопенией и лишь в незначительной степени нейтропенией. Вирус активно размножается, нарастают признаки иммунодефицита. Выявляется снижение количества CD4-лимфоцитов до 200-300/мкл.

Фаза 4В болезни (выраженная, поздние признаки) соответствует стадии развернутого СПИДа. Как правило, она развивается при длительности инфекционного процесса более 5 лет. Нарастающая несостоятельность иммунной системы приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа - оппортунистических инфекций и новообразований, которые принимают генерализованный диссеминированный характер и

являются смертельно опасными. Кроме этого, необходимо помнить, что любые патогенные микроорганизмы вызывают необычно тяжелые клинические состояния.

Среди бактериальных инфекций наибольшую актуальность приобретают туберкулез (как легочный, так и внелегочный), атипичный микобактериоз, возвратные пневмонии и генерализованный сальмонеллез. Среди грибковых инфекций прежде всего следует выделить грибы рода *Candida*, которые распространены повсеместно и у больных ВИЧ-инфекцией могут вызывать поражение любого органа, начиная с кожи и заканчивая тяжелыми проявлениями эзофагита или кандидемией. К наиболее важным повсеместно распространенным оппортунистическим грибковым инфекциям относится и криптококкоз (экстрапульмональный), проявляющийся, как правило, менингитом или менингоэнцефалитом и диссеминацией вплоть до сепсиса. Среди вирусных поражений чаще всего манифестируют инфекции, вызываемые семейством герпесвирусов (вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, *VaricellaZoster*, цитомегаловирус), а также прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (один из паповавирусов – вирус полиомы JC (Якоба-Крейцфельта)). Основными среди протозойных оппортунистических инвазий при ВИЧ-инфекции являются пневмоцистоз, токсоплазмоз, криптоспориديоз, изоспороз. В последние годы у больных СПИДом все чаще выявляют микроспоридиоз, циклоспороз, бластоцистоз, акантамебиаз. Необходимо отметить, что этиология развивающихся оппортунистических инфекций, осложняющих ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных заболеваний, вообще может быть самой различной и во многом определяется бытовыми,

климатическими и природными условиями, в которых проживает больной человек. К наиболее значимым новообразованиям, которые встречаются при ВИЧ-инфекции на фоне глубокого иммунодефицита, относятся саркома Капоши и неходжкинскиелимфомы (с более частой локализацией в ЦНС). У ВИЧ-инфицированных женщин на стадии развернутого СПИДа нередко обнаруживается злокачественная карцинома шейки матки, связанная с вирусом папилломы человека 16, 18 или 31 типа.

Диагноз развернутого СПИДа может быть поставлен, если имеются ярко выраженные признаки ВИЧ-кахексии (синдром истощения, обусловленный действием ВИЧ). Данный синдром трактуется как значительная произвольная потеря массы тела более 10% от первоначальной при наличии хронической диареи (жидкий стул не менее 2-х раз в день на протяжении более 1 месяца) и необъяснимой лихорадке интермиттирующей или постоянной на протяжении более 1 месяца, а также хронической слабости. При этом должны отсутствовать какие-либо сопутствующие заболевания или состояния (кроме ВИЧ-инфекции), которыми можно было бы объяснить данный симптомокомплекс. В настоящее время принято считать, что этот вид энтеропатии возникает вследствие прямого действия ВИЧ не только на клетки иммунной системы кишечника (CD4-лимфоциты, макрофаги), но и на серотонинпроизводящие хромоаффинные клетки. Гистологическое исследование биоптатов тощей кишки позволило выявить атрофию ворсинок, гиперплазию крипт и увеличение содержания интраэпителиальных лимфоцитов.

Особо стоит остановиться на ВИЧ-энцефалопатии (СПИД-дементный комплекс), начальные проявления которой иногда регистрируются уже в фазе 4А и 4Б. В основе СПИД-дементного комплекса лежит подострый энцефалит, вызванный ВИЧ. Диагноз СПИД-деменции устанавливают на основании следующих критериев: нарушения познавательной, поведенческой и двигательной функций, прогрессирующие в течение недель и месяцев; отсутствие сопутствующих заболеваний или состояний (отличных от ВИЧ-

инфекции), которые могут обусловить эти изменения; отсутствие оппортунистических инфекций или опухолей головного мозга, исключенных с помощью клинико-инструментальных и лабораторных тестов, в том числе путем исследования спинномозговой жидкости. Прогрессирующая вакуолярнаямиелопатия также является результатом прямого поражения спинного мозга ВИЧ. Она в значительной части случаев сочетается с деменцией, но может развиваться изолированно или преобладать в клинической картине ВИЧ-инфекции. Периферические нейропатии (дистальная симметричная полинейропатия, воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) и поражения мышц, обусловленные непосредственным воздействием ВИЧ, также неоднократно встречаются на данной стадии болезни.

Довольно часто в период развернутого СПИДа выражены тромбоцитопения, анемия, нейтропения. Определяется глубокая иммунодепрессия, при которой количество CD4-лимфоцитов снижается менее 200/мкл. Со временем наступает терминальная стадия, особенно при уменьшении CD4-клеток до 50/мкл, когда заболевание неуклонно прогрессирует даже на фоне адекватной терапии, что в конечном итоге приводит к смерти больного.

Длительное клиническое наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией показало, что после появления вторичных заболеваний у них могут наблюдаться длительные периоды ремиссии. Вот почему в стадии вторичных заболеваний должны выделяться фазы прогрессирования (при наличии клинических проявлений вторичных заболеваний) и ремиссии (когда их клинические проявления отсутствуют). Кроме того, с прогностической точки зрения и в отношении тактики ведения больного принципиально важно - происходит ли прогрессирование (ремиссия) спонтанно или на фоне противоретровирусной терапии, а также получал ли больной лечение ранее или получает его в настоящее время.

Однако следует отметить, что подробно здесь приведенная классификация не свободна от некоторых недостатков. Главным из них является отсутствие жесткой привязанности к результатам лабораторных исследований состояния иммунной системы. Вот почему в 1993 году центром по контролю за заболеваниями (CDC, США) принята классификация, предусматривающая взаимосвязь клинических и иммунологических (уровень CD4-клеток) признаков ВИЧ-инфекции. Она включает 3 клинические категории (А, В, С) и 3 категории содержания Т-хелперов (более 500/мкл, 200-499/мкл, менее 200/мкл). Клиническая категория А включает острую ВИЧ-инфекцию, бессимптомную ВИЧ-инфекцию и персистирующую генерализованную лимфаденопатию (ПГЛ).

Важнейшими синдромами категории В являются: бациллярный ангиоматоз; орофарингеальный и/или вагинальный кандидоз, персистирующий более 1 месяца или плохо поддающийся лечению; выраженная цервикальная дисплазия (карцинома); лихорадка более 38,5<sup>0</sup>С или диарея более 1 месяца; волосатая лейкоплакия; рецидивирующий или диссеминированный опоясывающий герпес; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; листериоз; легочный туберкулез; воспалительные заболевания таза; периферическая нейропатия. Категория С практически соответствует фазе развернутого СПИДа по классификации В.И. Покровского. Согласно классификации CDC, диагноз СПИДа устанавливается всем лицам с клинической категорией С (независимо от содержания CD4-клеток), а также больным, имеющим уровень CD4-клеток ниже 200/мкл, даже при наличии клинических категорий А или В и отсутствии категории С.

#### Терминальная стадия

По сравнению с предшествовавшей стадией СПИД-ассоциированного комплекса следующая стадия характеризуется дальнейшим прогрессированием иммунодефицита со значительным снижением

содержания CD4-лимфоцитов (менее 50-100 кл/мкл), свидетельствующем о полной несостоятельности системы иммунного надзора.

В этот период больной, как правило, крайне истощен. У него появляется череда тяжелых, порой смертельных оппортунистических инфекций. В результате необратимого иммунодефицита создаются условия для возникновения СПИД-ассоциированных инфекций и злокачественных опухолей. Развивается тяжелая патология жизненно важных органов и систем, вызываемая безусловными патогенами и оппортунистической флорой — системные поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов (инфекто-СПИД и онко-СПИД), а также поражение ЦНС (нейро-СПИД).

Даже адекватно проведенное противовирусное лечение вторичных заболеваний неэффективно, и больные погибают в течение нескольких месяцев.

Клиника ВИЧ-инфекции может быть чрезвычайно сложной и трудно поддающейся диагностике. Поэтому определение CD4+ Т-лимфоцитов приобретает особо важное диагностическое значение как объективный тест для определения клинических стадий ВИЧ-инфекции.

На фоне нарастающей иммуносупрессии развиваются тяжелые прогрессирующие оппортунистические болезни, которые не встречаются у человека с нормально функционирующей иммунной системой. Эти болезни ВОЗ определила как СПИД-индикаторные (ассоциированные). В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, перечень СПИД-индикаторных заболеваний разделен на две группы. В первую включены заболевания, которые присущи только тяжелому иммунодефициту (уровень CD4 ниже 200 кл/мкл), и поэтому клинический диагноз СПИДа считается достоверным даже без определения анти-ВИЧ или ВИЧ-антигенов. При этом должны быть исключены факторы (приобретенные или врожденные), которые также могли бы явиться причиной иммунодефицита.

К СПИД-индикаторным заболеваниям первой группы, согласно ВОЗ (Бюллетень ВОЗ.— 1988.— Т. 66.— № 2.— С. 104-110), относятся:

1. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов.
2. Внелегочный криптококкоз.
3. Криптоспоридиоз с диареей более 1 месяца.
4. Цитомегаловирусные поражения различных органов, помимо печени и селезенки, у больных старше 1 месяца.
5. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (HSV), проявляющаяся язвами на коже и слизистых оболочках, которые персистируют более 1 месяца, а также , пневмонией или эзофагитом любой продолжительности, поражающим больного в возрасте старше 1 месяца.
6. Генерализованная саркома Капоши у больных моложе 60 лет.
7. Лимфома головного мозга (первичная) у больных моложе 60 лет.
8. Лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия у детей преимущественно в возрасте до 12 лет.
9. Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями (микобактерии комплекса *M. avium-intra-cellulare* complex) с внелегочной локализацией или локализацией (дополнительно к легким) в коже, шейных лимфатических узлах, лимфатических узлах корней легких.
10. Пневмония *Pneumocystis carinii*.
11. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.
12. Токсоплазмоз головного мозга у больных старше 1 месяца жизни.

Вторая группа СПИД-индикаторных болезней — это иммуноопосредованные заболевания, которые могут развиваться как на фоне тяжелого иммунодефицита, так и без него. Поэтому в тяжелых случаях необходимо лабораторное подтверждение диагноза. К СПИД-индикаторным (ассоциированным) заболеваниям второй группы отнесли:

1. Бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие у детей до 13 лет (более двух случаев за 2 года наблюдения): септицемия, пневмония,

менингит, поражения костей или суставов, абсцессы, обусловленные гемофильными палочками, стрептококками.

2. Кокцидиоидомикоз диссеминированный (внелегочная локализация).
3. ВИЧ-энцефалопатия («ВИЧ-деменция», «СПИД-деменция»).
4. Гистоплазмоз диссеминированный с внелегочной локализацией.
5. Изоспороз с диареей, персистирующей более 1 месяца.
6. Саркома Капоши у людей любого возраста.
7. Лимфома головного мозга (первичная) у лиц любого возраста.
8. Другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина)

или лимфомы неизвестного иммунофенотипа:

- а) мелкоклеточные лимфомы (типа лимфомы Беркитта и др.);
- б) иммунобластные саркомы (лимфомы иммунобластные, крупноклеточные, диффузные гистиоцитарные, диффузные недифференцированные).

9. Атипичный микобактериоз диссеминированный (не туберкулез) с поражением (помимо легких) кожи, шейных или прикорневых лимфоузлов.

10. Туберкулез внелегочный (с поражением внутренних органов, помимо легких).

11. Сальмонеллезная септицемия, рецидивирующая (кроме *S. typhimurium*).

12. ВИЧ-дистрофия (истощение, резкое похудание).

В 1993 г. этот список был расширен. В частности, в Европе к списку заболеваний второй группы стали относить легочный туберкулез, рецидивирующую форму в течение 1 года, пневмонию одной локализации или вызванную малопатогенными возбудителями, и карциному матки. В США дополнительно включены больные без СПИД-индикаторных заболеваний, указанных в первой и второй группах, но имеющих количество Т4-лимфоцитов ниже 200 клеток в 1 мкл крови.

При сопоставлении двух рекомендованных для руководства перечней оппортунистических заболеваний очевидно, что разница между ними не

столько качественная, сколько количественная. В оба перечня в основном вошли одни и те же заболевания. Первый перечень отличается преимущественной степенью их выраженности.

С наибольшим постоянством наблюдаются криптококковый менингоэнцефалит; кандидозный эзофагит; сепсис — бактериальный, грибковый, вирусный, смешанный; генерализованная цитомегаловирусная инфекция с развитием энцефалопатии, ретинита, эзофагита, гепатита; генерализованная саркома Капоши; тяжелые формы туберкулеза и внелегочного атипичного микобактериоза; инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса. Заболевания приобретают тяжелое необратимое течение с развитием истощения, серьезных поражений ЦНС с угрозой быстрого летального исхода.

Терминальная стадия характеризуется особенно низким содержанием CD4-лимфоцитов и неуклонным прогрессированием полиорганной недостаточности, приводящей к гибели больных. Она клинически очерчена, хотя и протекает с выраженным полиморфизмом, что облегчает ее диагностику. В то же время терминальная стадия характеризуется весьма ограниченной возможностью оказания действенной терапевтической помощи больным. В соответствии с общими принципами клинической медицины важное значение имеет распознавание болезни в фазе начинающегося СПИДа.

Таким образом, период вторичных заболеваний отличается крайним полиморфизмом клинической симптоматики, связанной с поражением любых органов и систем заболевшего оппортунистическими болезнями. Любые возбудители, которые уничтожаются с участием мощных клеточных иммунных факторов, способны вызвать заболевания у пораженных СПИДом. Возникает генерализованный иммунодефицит, полная анергия, количество Т4-лимфоцитов становится крайне низким.

Важно подчеркнуть, что сроки развития различных вторичных заболеваний больных ВИЧ-инфекцией тесно связаны с глубиной

иммунодефицита. Большинству из них присуща своя «очередность». Наиболее ранним клиническим маркером прогрессирующего иммунодефицита является:

- кандидоз слизистых (вплоть до поражения пищевода и кишечника);
- вслед за ним обычно следует пневмоцистная пневмония, которая развивается при отсутствии первичной профилактики бисептолом, микобактериозы, ЦМВИ;
- затем развиваются рецидивы пневмоцистной пневмонии, саркома Капоши, криптококковый менингит;
- токсоплазмозный энцефалит.

Характерно частое сочетание различных заболеваний, что утяжеляет течение и затрудняет диагностику и лечение.

## **1.6 Диагностика при ВИЧ-инфекции**

Специфическая лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции проводится на основании выявления антител к ВИЧ, антигенов и генного материала вируса, а также самого возбудителя. Крайне велико ее значение на ранних стадиях заболевания, особенно в тех случаях, когда отсутствует клиническая симптоматика. Традиционным материалом для определения антител к ВИЧ продолжает оставаться сыворотка или плазма крови, хотя в настоящее время спектр биологических материалов расширен.

Иммуноферментный анализ (ИФА) является основным, наиболее широко применяемым методом определения общих антител к вирусу. При постановке ИФА в случае получения положительного результата анализ проводится еще два раза (с той же сывороткой и в той же тест-системе). При получении хотя бы еще одного позитивного результата сыворотка направляется в референс-лабораторию, где повторно исследуется в другой тест-системе. При получении положительного результата диагностика ВИЧ-инфекции продолжается более специфичным методом иммунного блоттинга

(ИБ), позволяющего выявить антитела к отдельным белкам ретровируса. При получении отрицательного результата сыворотка повторно исследуется в третьей тест-системе. В данной ситуации, в зависимости от результатов последнего тестирования, либо выдается заключение об отсутствии антител к ВИЧ, либо сыворотка направляется на исследование в ИБ.

Результаты, полученные в иммунном блоттинге, могут интерпретироваться как положительные (обнаруживаются антитела к двум или трем гликопротеинам возбудителя – gp41, gp120, gp160 для ВИЧ-1 и gp36, gp105, gp140 для ВИЧ-2), отрицательные (отсутствуют антитела к какому-либо антигену) и сомнительные (выявляются антитела к одному гликопротеину и/или любым протеинам – p17, p24, p31, p51, p55, p66 для ВИЧ-1 и p18, p26, p56, p68 для ВИЧ-2). При получении отрицательного результата анализа в ИБ выдается заключение об отсутствии антител к ВИЧ.

При получении сомнительного результата обследуемому назначается динамическое наблюдение, а также проводятся повторные исследования на антитела к вирусу через 3 месяца и при сохранении неопределенных результатов – еще через 3 месяца. Если через 6 месяцев после первого обследования вновь будут получены сомнительные результаты, и у пациента не будут выявлены клинико-эпидемиологические признаки ВИЧ-инфекции, то результат расценивается как ложноположительный. Только после положительного результата в ИБ возможно заключение об инфицированности лица ВИЧ.

Также существуют другие методы лабораторной диагностики, позволяющие идентифицировать антигены ВИЧ (p24 методом ИФА), генный материал возбудителя (РНК методом ПЦР) и сам вирус.

Обнаружение ВИЧ методом полимеразной цепной реакции (качественно)

Обнаружение ВИЧ методом полимеразной цепной реакции – ПЦР (качественно) проводится с целью:

разрешения сомнительных результатов иммуноблоттингового исследования;

для ранней диагностики инфицирования ВИЧ;

контроля эффективности противовирусного лечения;

определения стадии заболевания СПИДом (переход инфицированности в заболевание).

При первичном инфицировании ВИЧ метод ПЦР позволяет выявить РНК ВИЧ в крови уже спустя 10–14 суток после инфицирования.

Результат исследования выражается качественно: положительный или отрицательный. Отрицательный результат исследования указывает на отсутствие РНК ВИЧ в крови.

Положительный результат – выявление РНК ВИЧ – свидетельствует об инфицировании пациента.

Обнаружение ВИЧ методом полимеразной цепной реакции (количественно)

Прямое количественное определение РНК ВИЧ с помощью ПЦР позволяет более точно, определит содержания клеток CD4, предсказать скорость развития СПИДа у лиц, инфицированных ВИЧ, следовательно – более точно оценить их выживаемость. Высокое содержание вирусных частиц обычно коррелирует с выраженным нарушением иммунного статуса и низким содержанием клеток CD4. Низкое содержание вирусных частиц обычно коррелирует с более благополучным иммунным статусом и более высоким содержанием клеток CD4. Содержание вирусной РНК в крови позволяет предсказать переход заболевания в клиническую стадию. При содержании РНК-1 ВИЧ  $>74\ 100$  копий/мл почти у всех пациентов развивается клиническая картина СПИДа (Senior D., Holden E., 1996).

Вероятность развития СПИДа в 10,8 раз выше у лиц с содержанием ВИЧ-1 в крови  $>10\ 000$  копий/мл, чем у лиц с содержанием ВИЧ-1 в крови  $<10\ 000$  копий/мл. При ВИЧ-инфекции прогноз непосредственно

определяется уровнем вирусемии. Снижение уровня вирусемии при лечении улучшает прогноз заболевания.

Группой экспертов США разработаны показания для терапии пациентов с ВИЧ. Лечение показано пациентам с количеством клеток CD4 в крови  $<300$ /мкл или уровнем РНК ВИЧ в сыворотке  $>20\,000$  копий/мл (ПЦР). Оценка результатов антиретровирусной терапии у лиц, инфицированных ВИЧ, проводится по снижению уровня сывороточной РНК ВИЧ.

При эффективном лечении уровень вирусемии должен снижаться в 10 раз в течение первых 8 недель и быть ниже предела чувствительности метода (ПЦР) ( $<500$  копий/мл) через 4–6 месяцев после начала терапии.

Таким образом, на сегодняшний день в клиническую практику для диагностики ВИЧ-инфекции внедрены и используются множество методов исследования, как и для всех других вирусных инфекций. Среди них ведущая роль отводится серологическим исследованиям. Основные методы диагностики ВИЧ-инфекций разделены в зависимости от важности каждого метода для выявления вирусов на четыре уровня:

А – тест обычно используется для подтверждения диагноза;

В – тест полезен в определенных обстоятельствах для диагностики отдельных форм инфекции;

С – тест редко используется для целей диагностики, но имеет большое значение для эпидемиологических обследований;

Д – тест обычно не используется лабораториями в диагностических целях.

Так, для диагностики помимо выбора оптимального метода анализа не менее важно правильное определение и взятие биоматериала для исследования, на ВИЧ-инфекцию.

Для мониторинга ВИЧ-инфицированных следует использовать возможности комплексного исследования иммунного статуса – количественное и функциональное определение всех его звеньев:

гуморального, клеточного иммунитета и неспецифической резистентности в целом.

В современных лабораторных условиях многоэтапный принцип оценки иммунологического статуса включает определение субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулинов крови. При оценке показателей следует учитывать, что для ВИЧ-инфекции характерно снижение соотношения CD4/CD8 Т-клеток меньше 1. Индекс CD4/CD8 1,5-2,5 – указывает на нормергическое состояние, более 2,5 – указывает на гиперактивность, менее 1,0 – свидетельствует об иммунодефиците. Также соотношение CD4/CD8 может быть меньше 1 при тяжелом течении воспалительного процесса.

Принципиальное значение это соотношение имеет при оценке иммунной системы у больных СПИДом, потому что ВИЧ избирательно поражает и разрушает CD4-лимфоциты, в результате чего соотношение CD4/CD8 понижается до значений, значительно меньше 1.

Оценка иммунологического статуса опирается также на выявление общих или «грубых» дефектов в системе клеточного и гуморального звена иммунитета: гипергаммаглобулинемия (повышение концентрации IgA, IgM, IgG) или гипогаммаглобулинемия в терминальной стадии; увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов; снижение продукции цитокинов; ослабление ответа лимфоцитов на антигены и митогены.

Нарушение соотношения популяций в общем пуле В-лимфоцитов характерно для недостаточности гуморального иммунитета. Однако эти изменения неспецифичны для ВИЧ-инфекции и могут возникать и при других заболеваниях. В комплексной оценке ряда других лабораторных показателей следует учитывать, что для ВИЧ-инфекции характерны также: анемия, лимфо- и лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня  $\beta$ 2-микроглобулина и С-реактивного протеина, повышение активности трансаминаз в сыворотке крови.

Значение данных методик велико особенно в начале болезни еще до появления антител, когда инфицирование уже произошло, а также на

поздних стадиях заболевания, когда количество антител может снижаться вплоть до полного исчезновения. Однако для диагностики ВИЧ-инфекции они используются реже, чем определение антител к вирусу, по целому ряду причин. В частности, белок p24 возможно выявлять только до его связывания с антителами, а чувствительность ПЦР в целом по литературным данным на 1-2% ниже, чем чувствительность ИФА. Более того, специфичность ПЦР во многом определяется качеством используемых в наборе ингредиентов, особенно праймеров. В свою очередь это может приводить к появлению как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Что касается количественного определения РНК ВИЧ (уровень виремии или вирусная нагрузка, то есть количество копий РНК в миллилитре крови), то оно позволяет прогнозировать течение заболевания (повышение вирусами является наиболее ранним признаком начинающегося прогрессирования болезни и наоборот), а также имеет большое значение для оценки эффективности противовирусной терапии. Выделение, культивирование и идентификация вируса в клеточных культурах является достоверным признаком инфицирования ВИЧ. Однако этот метод малодоступен, трудоемок, требует длительного времени, высокой квалификации исполнителей и специального оборудования. Поэтому он используется практически только в научных целях.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от серопозитивных матерей, сложна в связи с циркуляцией в течение первого года жизни материнских антител к ВИЧ, которые затем могут исчезать. В этой связи критериями, свидетельствующими о наличии у ребенка ВИЧ-инфекции, является обнаружение у него антител к ВИЧ в возрасте 18 и более месяцев, а также повторное выявление p24 и РНК вируса в первое полугодие жизни.

Отсутствие антител к возбудителю у ребенка в возрасте 18 месяцев, рожденного от инфицированной ВИЧ матери, а также повторные отрицательные результаты на наличие p24 и РНК вируса в течение первых 6 месяцев, вероятно, являются критериями, свидетельствующими против

диагноза ВИЧ-инфекции. С другой стороны, заражение вирусом в неонатальном периоде может индуцировать гипо-агаммаглобулинемию. При этом исчезновение (отсутствие) антител не является достаточным основанием для снятия диагноза. В этой связи большую диагностическую ценность приобретает определение p24 (в большей степени) и РНК ВИЧ. Тем не менее во всех таких случаях целесообразно наблюдение не менее 3 лет после рождения.

Возможность клинической диагностики стадий ВИЧ-инфекции осуществляется в соответствии с симптомами и синдромами, представленными в классификации В.И.Покровского. В некоторых случаях высокий риск заражения можно предполагать при наличии весомых доказательств, установленных при сборе эпидемиологического анамнеза.

Согласно рекомендациям ВОЗ диагностика развернутого СПИДа возможна без лабораторного подтверждения диагноза при условии наличия у пациентов надежно подтвержденных СПИД-индикаторных болезней и при отсутствии других причин тяжелого иммунодефицита (первичный иммунодефицит, длительное систематическое лечение кортикостероидами или другая иммуносупрессивная или цитотоксическая терапия, гемобластозы) в течении 3-х месяцев до появления индикаторного заболевания. Ими являются: кандидоз слизистых оболочек пищевода, трахеи, бронхов или легких; внелегочный криптококкоз; криптоспоридиоз с диареей более 1 месяца; цитомегаловирусные поражения различных органов, помимо печени, селезенки или лимфоузлов у больного старше 1 месяца; инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, проявляющаяся язвами на коже и/или слизистых оболочках, которые персистируют более 1 месяца, а также бронхитом, пневмонией или эзофагитом любой продолжительности, поражающим больного в возрасте старше 1 месяца; генерализованная саркома Капоши у больных моложе 60 лет; лимфома (первичная) головного мозга у больных моложе 60 лет; лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 12

лет; диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями с внелегочной локализацией или локализацией (дополнительно к легким) в коже или в шейных, или прикорневых лимфоузлах; пневмоцистная пневмония; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; токсоплазмоз головного мозга у больного старше 1 месяца.

Исследования показателей иммунитета являются неспецифичными для ВИЧ, но информативными при доказанной ВИЧ-инфекции. Прежде всего это касается определения общего количества CD4-лимфоцитов. Уровень их снижения позволяет судить о глубине развившегося иммунодефицита, вероятности возникновения оппортунистических инфекций, прогнозировании течения ВИЧ-инфекции, потребности в противоретровирусной терапии и химиопрофилактике вторичных заболеваний. Кроме того, оценка динамики содержания CD4-лимфоцитов в процессе лечения является одним из основных критериев его эффективности.

## **ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

### **2.1 Статистические данные по ВИЧ-инфекции в России и в Ростовской области.**

Первый случай ВИЧ инфекции в СССР был обнаружен в 1986 году. С этого момента начинается так называемый период зарождения эпидемии. Первые случаи ВИЧ-инфекции среди граждан СССР, как правило, происходили вследствие незащищенных половых контактов с африканскими студентами в конце 70-х годов XX века. Дальнейшие эпидемиологические мероприятия по изучению распространённости ВИЧ-инфекции в различных группах, проживающих на территории СССР, показали, что наибольший процент инфицирования приходился на тот момент на студентов из африканских стран, в частности из Эфиопии. Распад СССР привел к развалу единой эпидемиологической службы СССР, но не единого эпидемиологического пространства. Короткая вспышка ВИЧ-инфекции в начале 90-х годов среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, не получила дальнейшего распространения. В целом данный период эпидемии отличался чрезвычайно низким уровнем инфицированности (на весь СССР меньше 1000 выявленных случаев) населения, короткими эпидемическими цепочками от заражающего к заражённому, спорадическими заносами ВИЧ-инфекции и вследствие этого широким генетическим разнообразием выявляемых вирусов. На тот момент в западных странах эпидемия уже являлась значимой причиной смертности в возрастной группе от 20 до 40 лет.

Данная благополучная эпидемическая обстановка привела к самоуспокоенности в некоторых теперь уже независимых странах бывшего СССР, которая выразилась в том числе и в свертывании некоторых широких противоэпидемических программ, как несоответствующих моменту и

чрезвычайно дорогих. Все это привело к тому, что в 1993-95 годах эпидемиологическая служба Украины оказалась неспособна вовремя локализовать две вспышки ВИЧ-инфекции, произошедшие среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в Николаеве и Одессе. Как оказалось впоследствии, эти вспышки были независимо вызваны разными вирусами относящимися к разным субтипам ВИЧ-1. Более того, перемещение ВИЧ-инфицированных заключённых из Одессы в Донецк, где они вышли на свободу, только способствовало распространению ВИЧ-инфекции. Чрезвычайно способствовала распространению ВИЧ-инфекции маргинализация ПИН и нежелание властей проводить среди них какие-либо действенные профилактические мероприятия. Только за два года (1994-95) в Одессе и Николаеве было выявлено несколько тысяч ВИЧ-инфицированных, в 90% случаев — ПИН. С этого момента на территории бывшего СССР начинается следующая стадия эпидемии ВИЧ-инфекции, так называемая концентрированная стадия, которая продолжается по настоящее время.

Данная стадия характеризуется уровнем ВИЧ инфекции 5 и более процентов в определённой группе риска (в случае Украины и России это ПИН). В 1995 происходит вспышка ВИЧ-инфекции среди ПИН в Калининграде, затем последовательно в Москве и Петербурге, далее вспышки среди ПИН шли одна за другой по всей России в направлении с запада на восток. Направление движения концентрированной эпидемии и молекулярно-эпидемиологический анализ показали, что 95% всех изученных случаев ВИЧ-инфекции в России имеют своё происхождение от изначальных вспышек в Николаеве и Одессе. В целом, данная стадия ВИЧ-инфекции характеризуется концентрацией ВИЧ-инфекции среди ПИН, низким генетическим разнообразием вируса, постепенным переходом эпидемии из группы риска в другие популяции.

Около 60% случаев ВИЧ-инфицирования среди россиян приходится на 11 из 86 российских регионов (Иркутская, Саратовская, Калининградская, Ленинградская, Московская, Оренбургская, Самарская, Свердловская и

Ульяновская области, Санкт-Петербург и Ханты-Мансийский автономный округ).

В эпидемию вовлечены социально адаптированные люди трудоспособного возраста. Максимальная пораженность ВИЧ-инфекцией зарегистрирована среди женщин в возрастной группе 25-34 года, среди мужчин в возрастной группе 30-34 года. Основные пути заражения следующие:

58 % — внутривенное введение наркотиков нестерильными инструментами 40 % — гетеросексуальный контакт

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г., достигло 1,2 млн. (1 343 439) человек (по предварительным данным на 3.02.2020г.). Из них умерло по разным причинам 313 549 ВИЧ-инфицированных, в т.ч. 25865 в 2022 году (на 25.62% больше, чем за аналогичный период 2021 г.) по данным формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ». В Федеральный центр по профилактике и борьбе со СПИДом персонифицированные данные о смертях ВИЧ-позитивных лиц поступали с существенной задержкой, поэтому было зарегистрировано меньшее количество умерших.

Состояли на диспансерном наблюдении в 2022г. 1 216 468 инфицированных ВИЧ россиян по данным формы мониторинга Роспотребнадзора, из них получали антиретровирусную терапию 630 022 пациентов.

За весь период наблюдения в Российской Федерации с 1985 г. было выявлено 27 579 ВИЧ-инфицированных иностранных граждан, в том числе 47 971 – за 2022г.

За 12 месяцев 2022 г. территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД было сообщено о 80 118 новых случаях ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации (по предварительным данным),

исключая выявленных анонимно и иностранных граждан, что на 32,7% больше, чем за аналогичный период 2022 г. Показатель заболеваемости в 2021 г. составил 64,5 на 100 тыс. населения. Ожидается, что после поступления сведений за декабрь 2022г. из 14 субъектов федерации количество новых случаев ВИЧ-инфекции увеличится до 96-97 тыс., по сравнению с 2021 г. прирост составит 8%. По предварительным данным в 2019 г. по показателю заболеваемости в Российской Федерации лидировали: Кемеровская область (зарегистрировано 234,5 новых случаев ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения), Свердловская (183,6), Томская (155,1), Новосибирская (145,7), Челябинская (140,0) области, Алтайский край (132,7), Пермский край (123,6), Самарская (121,2), Иркутская (118,9) области, Ханты-Мансийский автономный округ (114,9), Красноярский край (114,8), Курганская (108,3), Тюменская (106,6), Ульяновская (97,2), Оренбургская (96,9), Омская (87,7), Ленинградская (80,1), Нижегородская (72,9) области.

Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации. Высокая пораженность ВИЧ-инфекцией (более 0,5% среди всего населения) в 2021 г. была зарегистрирована в 26 регионах, где проживало 41,5% населения страны.

Пораженность ВИЧ-инфекцией на 31 декабря 2021 г. составляла 541,8 на 100 тыс. населения России. К наиболее пораженным субъектам Российской Федерации (по предварительным данным) относятся: Свердловская (зарегистрировано 1528,7 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения), Иркутская (1524,9), Кемеровская (1469,6), Самарская (1377,9), Оренбургская (1135,7), Ленинградская (1118,1) области, Ханты-Мансийский автономный округ (1110,6), Тюменская (1107,0), Челябинская (964,6) области, г. Санкт-Петербург (942).

В Российской Федерации в 2021 г. среди ВИЧ-инфицированных по-прежнему преобладали мужчины (63,0%), большая часть из них заразились при употреблении наркотиков. К концу 2021 г. в России было

зарегистрировано более 372 тысяч инфицированных ВИЧ женщин, которые преимущественно инфицировались при половых контактах с мужчинами.

В 2022 г. ВИЧ-инфекция преимущественно выявлялась у россиян в возрасте 30-40 лет. Доля случаев ВИЧ в возрастной группе 20-30 лет сократилась с 64% в 2001-2004 году до 26,2% в 2015 году. Увеличение доли новых выявленных случаев наблюдалось в возрасте 30-40 лет (с 9,9% в 2000 г. до 47,7% в 2019 г.) и 40-50 лет (с 2,4% в 2000 г. до 17,5% в 2018 г.).

В 2022 г. продолжали регистрироваться случаи заражения ВИЧ, связанные с оказанием медицинской помощи. Всего зарегистрировано 6 случаев с подозрением на заражение в лечебных учреждениях Российской Федерации при использовании нестерильного медицинского инструментария и 3 случая при переливании компонентов крови от доноров реципиентам. Еще 1 новый случай ВИЧ-инфекции у ребенка, вероятно, был связан с оказанием медицинской помощи в Таджикистане.

В 2022г. в России было протестировано на ВИЧ 28 275 430 образцов крови российских граждан и 2 385 604 образцов крови иностранных граждан (по предварительным данным). Общее количество протестированных образцов сывороток граждан России по сравнению с 2020 г. (27 982 810) увеличилось на 1,0%, а среди иностранных граждан – на 25,8%.

В пересчете на 100 тысяч протестированных образцов крови российских граждан в 2022 г. обнаруживалось 329,6 впервые выявленных ВИЧ-позитивных. Среди иностранных граждан в 2022 г. частота выявления ВИЧ-инфекции была значительно ниже, чем среди россиян (149,5 ВИЧ-позитивных на 100 тыс. тестов).

В 2022 году было выявлено 121 723 положительных результатов у россиян в иммуноблоте (максимальное количество за всю историю наблюдения). Количество положительных результатов в иммуноблоте включает выявленных анонимно и детей с недифференцированным диагнозом ВИЧ-инфекции, поэтому значительно отличается от количества новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции.

Среди впервые выявленных в 2022 г. ВИЧ-позитивных с установленными факторами риска заражения 53,6% инфицировались при употреблении наркотиков нестерильным инструментарием, 44,0% – при гетеросексуальных контактах, 1,5% – при гомосексуальных контактах, 0,9% составляли дети, инфицированные от матерей во время беременности, родов и при грудном вскармливании.

В Ростовской области эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции остается неблагоприятной, продолжается распространение вируса иммунодефицита человека среди населения. Всего за период 01.01.1989г. по 01.11.2022 г. зарегистрировано 15027 ВИЧ-инфицированных. В общей структуре заболеваемости 45% представлены возрастной группой 31-40 лет.

Так ,жевыявлено 2 очага парентерального распространения ВИЧ: Ростовский (Ростов-на-Дону, Батайск, Азов, Аксайский, Азовский, Мясниковский районы - 188 случаев) и угольного бассейна (Шахты, Новошахтинск, Октябрьский район -111 случаев). Доля выявленных инфицированных в этих очагах составляет 74,5% от общего числа новых случаев ВИЧ-инфекции с парентеральным путем передачи.

Особенно тревожная ситуация сложилась в г.Шахты, где показатель заболеваемости в 2022 г. в 1,8 раза превышает показатель 2021 года по данному городу и в 2,7 раза - среднеобластной за 2022год. За последние 2 года в городе зарегистрировано более половины от всех инфицированных ВИЧ, выявленных за 29 лет регистрации (332 из 665), Шахты занимают второе место после Ростова-на- Дону по количеству новых случаев ВИЧ-инфекции в 2022 году. Основная причина роста заболеваемости в городе - внутривенное введение наркотиков (63,8% от числа вновь выявленных случаев).

Превышен среднеобластной показатель заболеваемости в гг. Новошахтинск (63,0), Донецк (46,8), Ростов-на-Дону (46,2), Октябрьском (45,8), Мартыновском (39,9), Красносулинском (35,0) районах.

Продолжающаяся практика рискованного поведения при гетеросексуальных контактах (490 инфицированных ВИЧ половым путем в 2022 против 295 в 2018) также способствует расширению эпидемии ВИЧ-инфекции среди гетеросексуального населения Ростовской области.

Объём тестирования по данным тестам ЛПУ Азовский (45,3%), Аксайский (69,0%), Багасвский (57,4%), Белокалитвенский (59,4%), Верхнедонской (74,1%), Волгодонской (46,8%), Дубовский (52,9%), Заветинский (53,8%), Зимовниковский (70,3%), Кагальницкий (44,1%), (Каменский (41,5%), Константиновский (54,6%), Красносулинский (51,9%), Куйбышевский (36,8%), Мартыновский (45,0%), Неклиновский (56,6%), Октябрьский (64,5%), Орловский (45,0%), Песчанокопский (47,9%), Ремонтненский (16,8%), Родионово-Несветайский (49,7%), Семикаракорский (37,0%), Советский (27,0%), Тацинский (0,6%), Усть-Донецкий (51,0%), Чертковский (57,0%) районы, гг. Батайск (71,9%), Волгодонск (74,6%), Зверево (61,8%).

Как и в предыдущие годы, в 2022 году отмечается низкий объём тестирования на ВИЧ уязвимых групп населения.

Таким образом, в 2021 году эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в регионе продолжала ухудшаться. Сохранялась тенденция увеличения числа вновь выявленных случаев, зарегистрирован самый высокий за всю историю регистрации уровень роста заболеваемости (+76,3%). Резко возросла поражённость ВИЧ наркопотребителей в регионе, возросла общая поражённость населения.

## **2.2 Современные подходы к терапии ВИЧ-инфекции**

Лечение ВИЧ-инфекции – это сложный процесс, требующий серьезного и ответственного подхода, как со стороны врача, так и со стороны пациента.

Эффективность лечения зависит от соблюдения многих условий, знание которых необходимо как специалистам, так и людям, получающим лечение.

На сегодняшний день в мире, в том числе, и в России накоплен большой опыт успешного лечения ВИЧ-инфекции. Антиретровирусная терапия (АРВТ) – лечение ВИЧ-инфекции, благодаря которому это заболевание перешло из разряда смертельных в разряд хронических.

АРВТ подавляет размножение ВИЧ, но не удаляет его из организма.

Способов удалить ВИЧ из организма на сегодня не существует, но, возможно, они появятся в будущем.

Цель антиретровирусной терапии:

Вирусологическая.

Заключается в том, чтоб остановить размножение вируса в организме.

Это основная цель антиретровирусной терапии.

Показателем вирусологической эффективности служит снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня.

Иммунологическая - восстановление иммунной системы.

Когда вирусная нагрузка снижается, организм получает возможность постепенно восстановить количество CD4 лимфоцитов и, соответственно, адекватный иммунный ответ. Следует понимать, что напрямую АРВТ не влияет на уровень CD4 клеток.

Клиническая - увеличение продолжительности и качества жизни ВИЧ-положительного.

Прием терапии в большинстве случаев предотвращает развитие СПИДа, а, значит, заболеваний, которые могли бы ухудшить его жизнь и даже привести к гибели.

## Принципы антиретровирусной терапии

1.Своевременное начало лечения (при уровне CD4 клеток не ниже 350 в мкл)\*

2.Постоянный прием комплекса препаратов (минимум три препарата из двух разных классов)

3.Приверженность лечению, вовремя начав прием антиретровирусной терапии и следуя всем указаниям врача, люди, живущие с ВИЧ, могут прожить долгую и полноценную жизнь.

Показания к антиретровирусной терапии:

- клинические - Стадия 2В, Стадии 4Б в фазе прогрессирования, Стадия 4В в фазе прогрессирования;

- лабораторные - снижение уровня CD4 лимфоцитов менее 0,35 млрд./л, уровень РНК ВИЧ ("вирусная нагрузка") более 100000 копий в мл.

Если лабораторные показания для противоретровирусной терапии выявлены впервые, а клинические показания отсутствуют, для решения вопроса о целесообразности начала терапии необходимо проведение повторного исследования. При уровне CD4-лимфоцитов менее 0,35 млрд./л оно проводится не менее чем через 4 недели после получения результата, подлежащего подтверждению.

Противоретровирусная терапия назначается и проводится после подписания пациентом формы добровольного информированного согласия.

Чем же ВИЧ отличается от СПИДа? После того, как вирус иммунного дефицита человека в значительной степени поражает иммунную систему, которая прекращает нормально функционировать, у человека начинаются различные инфекционные заболевания в тяжелой форме, либо появляются опухоли – одним словом, его состояние значительно ухудшается. Вот именно в этом случае врачи говорят о СПИДе.

Терапию ВИЧ инфекции необходимо начинать как можно раньше – это поможет предотвратить развитие СПИДа и, соответственно, всех сопутствующих заболеваний. Зачастую люди игнорируют необходимость

специального лечения, однако этого делать ни в коем случае нельзя – несмотря на то, что на протяжении весьма длительного времени внешне заболевание никоим образом себя не проявляет, вирус иммунодефицита оказывает на иммунную систему организма инфицированного человека самое негативное влияние. А вовремя начатое лечение позволит человеку как можно дольше оставаться здоровым и отсрочить развитие СПИДА. Для этих целей врачи используют достаточно большое количество самых различных методик. Вот основные из них:

#### Подавление вируса

Практически с первого дня после диагностики ВИЧ инфекции больной человек должен получать специально разработанные фармакологические препараты, которые губительным образом сказываются на жизненных циклах вируса, в значительной степени подавляют его развитие, размножение и процессы жизнедеятельности. Данные лекарственные средства относятся к группе противоретровирусных препаратов.

#### Антиретровирусные препараты

По мере прогрессирования ВИЧ инфекции врачи расширяют спектр используемых противовирусных препаратов. Эта необходимость продиктована следующей особенностью вируса иммунодефицита человека – если один и тот же противовирусный препарат воздействует на вирус на протяжении весьма длительного времени, его действие будет постепенно ослабляться, вплоть до полной невосприимчивости вируса иммунодефицита. Подобное явление носит название резистентность вируса.

Соответственно, несложно догадаться, что дальнейшее лечение тем же самым препаратом не приносит ожидаемого результата – заболевание продолжает прогрессировать. И в этом случае врачам приходится прибегать к своеобразной хитрости – к комбинированной противоретровирусной терапии. Суть данной терапии заключается в подборе оптимальной комбинации сразу нескольких противовирусных препаратов, устойчивость к

которым вирусу иммунодефицита человека выработать практически невозможно.

Антиретровирусные препараты:

Первую группу составляют нуклеозидные ингибиторы фермента обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ зидовудин (ZDV), ставудин (d4T), фосфазид (ФАЗТ), ламивудин (ЗТС) диданозин (ddI), абакавир (ABC). Являясь дефектным аналогом того или иного нуклеозида, эти препараты встраиваются в строящуюся цепочку вирусной ДНК, обратная транскриптаза ВИЧ не может пристроить к ним следующий нуклеозид, и дальнейшее построение цепочки нарушается.

Вторую группу составляют ненуклеозидные ингибиторы фермента обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ эфавиренз (EFV), невирапин (NVP), этраверин (интеленс).

Третью группу составляют ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ, которые блокируют активный центр протеазы вируса и нарушают формирование вирусных белков: атазанавир (AZV), индинавир (IDV), нелфинавир (NFV), ритонавир (RTV), саквинавир (SQV), фосампренавир (FPV), дарунавир (презиста), лопинавир + ритонавир (LPV/r).

К четвертой группе относится ингибитор фузии (процесс подтягивания вирусной частицы к лимфоциту) энфувиртид (ENF).

К пятой группе относится ингибитор интегразы- Ралтегравир (исентрес).

В качестве схем стартового режима комбинированной АРВТ рекомендуется применение 2 НИОТ + ИП или 2 НИОТ + ННИОТ. Использование схемы, состоящей из 3 НИОТ, является альтернативой схемам, включающим ННИОТ или ИП, при невозможности их применения. Кроме того, не рекомендуется назначать схему ВААРТ, состоящую из 3 НИОТ, при уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл.

Режимы комбинированной АРВТ, рекомендуемые для лечения больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусной терапии

Схема	Достоинства	Недостатки
(эфавиренз)+(зидовудин или фосфазид, или ставудин) + (ламивудин или диданозин)	Удобство применения. Обычно хорошо переносится. Низкая вероятность развития нарушений жирового и углеводного обмена.	Не рекомендуется беременным и женщинам, не предохраняющимся от беременности, а так же лицам, работающим по ночам.
(невирапин)+(зидовудин или фосфазид, или ставудин) + (ламивудин или диданозин)	Удобство применения. Низкая вероятность развития нарушений жирового и углеводного обмена. Возможность применения у беременных (при количестве СД-4 клеток менее 0,25 млрд/л)	Не рекомендуется женщинам с количеством СД-4 клеток более 0,25 млрд/л и мужчинам с количеством СД-4 клеток 0,4 млрд/л. Необходимо учитывать гепатотоксичность невирапина (с осторожностью применять у лиц с вирусным гепатитом и другими поражениями печени).
(Атазанавир) + (ставудин или фосфазид, или ставудин) + (ламивудин или диданозин)	Удобство применения. хорошая переносимость. Низкая вероятность развития нарушений жирового и углеводного обмена.	Вероятность нарушения билирубинового обмена и появления желтухи.
(калетра) + (ставудин или фосфазид, или	Высокая эффективность схем с	Необходимость хранения лекарства в холодильнике.

ставудин) + (ламивудин или диданозин)	применением калетры доказана при длительном использовании. Рекомендуется лицам с заболеваниями печени.	Вероятность развития диспепсических проявлений и нарушений липидного и углеводного обмена.
(индинавир+ритонавир или саквинавир+ритонавир) + (ставудин или фосфазид, или ставудин) + (ламивудин или диданозин)		Относительное неудобство применения.

Однако обратите внимание – универсальной схемы противоретровирусной терапии не существует – в каждом конкретном случае она подбирается индивидуально для каждого конкретного инфицированного человека. При этом учитывается множество факторов, таких как количества антител, клинические проявления и многие другие.

Достаточно редко, но все же встречаются случаи, когда и к данному методу терапии у вируса иммунодефицита может появиться некоторое снижение восприимчивости. Врачи наблюдают за больным человеком на протяжении всего периода лечения, поэтому при первых же признаках снижения эффективности лекарственной терапии схема приема фармакологических препаратов немедленно видоизменяется.

Профилактика оппортунистических инфекций.

По мере прогрессирования заболевания вирус иммунодефицита человека поражает клетки иммунной системы все больше и больше, тем

самым нарушая ее полноценное функционирование. Как следствие, возникает очень высокий риск развития различных инфекций. Из-за специфики данного заболевания лечение практически любой инфекции становится весьма проблематичным.

Именно из-за этой особенности врачи предпочитают назначать ВИЧ инфицированным людям профилактическое лечение, направленное на предотвращение возникновения инфекционных заболеваний. Для этого используются различные антимикробные фармакологические препараты.

Данная терапия эффективна только для предотвращения различных вторичных заболеваний, развивающихся вследствие нарушения функционирования иммунной системы человека. В отношении же непосредственно самого вируса иммунодефицита человека подобная тактика лечения абсолютно бездейственна – вирусу данные фармакологические препараты не приносят никакого вреда.

#### Вакцинация больного человека

Помимо заболеваний, в основе которых лежит тот или иной воспалительный процесс, людям с ВИЧ инфекцией угрожают также всевозможные вирусные заболевания. Для того чтобы предотвратить возможное заболевание, врачи предлагают ВИЧ инфицированным людям несколько способов. Первый способ является наиболее простым – в моменты вспышки эпидемий – как правило, в осеннее – весенний период, больной человек должен постараться отказаться от посещения мест массового скопления народа, вплоть до полной изоляции, вплоть до строгого домашнего режима.

Второй способ – это проведение вакцинации от различных заболеваний. Обратите особое внимание – вакцинация действительно помогает уберечь ВИЧ инфицированного человека от огромного количества инфекционных заболеваний. Однако есть один небольшой, но весьма существенный нюанс – вакцинацию можно делать только на начальной стадии заболевания, когда клетки иммунной системы человека повреждены в

незначительной степени, а значит, еще в состоянии вырабатывать должным образом антитела к тому или иному заболеванию.

Вакцинация же человека со СПИДом в лучшем случае окажется абсолютно бесполезной, а в худшем – только спровоцирует развитие заболевания, в зависимости от того, какой тип вакцины и от какого именно заболевания использовался. Поэтому очень важно сделать все инъекции своевременно, пока еще есть время. Какие именно вакцины необходимы – должен решать лечащий врач ВИЧ инфицированного человека.

Если подытожить всю информацию, получится следующая картина. Целью терапии как ВИЧ инфекции, так и СПИДа является подавление размножения вирусов и их жизнедеятельности, тем самым снизив их количество в организме больного человека. Кроме того, если у человека ВИЧ инфекция, лечение должно быть комплексным. Для нормального функционирования человеческого организма очень важно сохранить еще оставшиеся функции иммунной системы и постараться максимально восстановить уже утраченные.

Кроме того, очень важное значение имеет симптоматическая терапия. Несмотря на все усилия врачей, иногда избежать каких – либо заболеваний все же не удастся. И ни в коем случае нельзя забывать о том, что из-за плохо функционирующей иммунной системы для ВИЧ инфицированного человека даже банальная простуда является достаточно серьезным заболеванием, угрожающим здоровью. Поэтому при первых же признаках любого заболевания человек должен обратиться к врачу как можно быстрее.

Не стоит оставаться со своей бедой и болезнью один на один. Давно прошли те времена, когда к людям, больным ВИЧ, относились с неприязнью и предубеждением. Как показывает практика, заразиться может любой человек – поэтому врачи ни в коем случае не станут осуждать вас.

Одним из первых препаратов, использованных для лечения ВИЧ-инфекции, был азидотимидин (АЗТ). У нас он выпускался под названием тимозид, на Западе известен как ретровир, зидовудин (ЗДВ). Суточная доза

определяется стадией инфекции и переносимостью препарата. Препарат относится к ингибиторам обратной транскриптазы.

Препаратами второго поколения являются дидеоксииназин (ДДИ), дидеоксицитидин (ДДС). В настоящее время спектр препаратов этой группы значительно расширился (ставудин-ДДТ, хивид, фосфозид и другие).

Эта группа лекарственных средств (ЛС) имеет ряд существенных недостатков. Указанные ЛС не подавляют полностью репликацию вируса, который может быть выделен у большинства больных во время терапии.

Как показали исследования, к ЗДВ достаточно быстро развивается устойчивость, в особенности на поздних стадиях болезни с усиленной репликацией ВИЧ, когда, по-видимому, возникает резистентность и к другим аналогам нуклеозидов.

Обычный фактор, существенно ограничивающий применение ЛС этой группы, — их токсичность. Для ЗДВ характерно главным образом токсическое действие на костный мозг, тогда как ДДИ и ДДС обладают нейротоксическим действием. Кроме того, ДДИ может вызывать тяжелый острый геморрагический панкреатит.

Установлена тесная связь между клинической неэффективностью ЗДВ и резистентностью к нему *invitro*.

Вторая группа препаратов, открытая сравнительно недавно и уже широко используемая, — это ингибиторы протеаз: индиновир (криксиван), инвираза (саквиновир), вирасепт (нелфиновир) и другие.

В настоящее время практически не применяется монотерапия ВИЧ-инфекции, а применяется ди-, три- и даже тетра-терапия. Такие методики позволяют снижать концентрацию вируса до величин, не определяемых с помощью современных тест-систем. Использование многих этиотропных агентов более эффективно подавляет жизнедеятельность вируса, воздействуя на различные болевые точки или синергически воздействуя на одну из них. Это позволяет снизить дозы препаратов, что уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов. Различные лекарства имеют различную

способность проникать в ткани (головной мозг и т. д.). Комбинация лекарств затрудняет формирование устойчивости, или она появляется позднее.

Все описанные выше подходы к терапии ВИЧ-инфекции предполагали непосредственное воздействие на репликацию вируса. Другая возможная методика лечения ВИЧ-инфекции состоит в усилении защитных сил макроорганизма. Некоторые варианты такого подхода в большинстве случаев неспецифические, изредка специфические и могут воздействовать на защитные свойства клетки-хозяина.

Интерфероны, как природные, так и рекомбинантные, имеют ряд недостатков: антигенность, необходимость многократного введения для поддержания достаточной концентрации в организме, большое количество побочных эффектов и т. д.

Этих недостатков лишены многие индукторы эндогенного интерферона, некоторые из них способны включаться в синтез ИФН в некоторых популяциях клеток, что в ряде случаев имеет определенное преимущество перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерфероном.

Наиболее изучено действие при ВИЧ-инфекции низкомолекулярного синтетического соединения из группы акридонов 12,5%-ного препарата циклоферон, выпускаемого фирмой «Полисан» в ампулах по 2 мл для внутримышечных и внутривенных инъекций.

Специфическая активность циклоферона при ВИЧ-инфекции изучена в 1997 году в Институте гриппа РАМН.

Выявлена выраженная ингибирующая активность циклоферона на репродукцию ВИЧ в культуре клеток моноцитов. По показателям ингибирующей активности циклоферон значительно превосходит азидотимидин. Представленные экспериментальные данные обосновывают клиническое использование циклоферона для лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Курс циклоферона состоял из пяти внутримышечных инъекций 2 мл 12,5%-ного раствора в 1, 2, 4, 6, 8-й дни лечения. Препарат вводился как монотерапия у 29 ВИЧ-инфицированных и больных СПИД.

Все больные отмечали хорошую переносимость циклоферона, отсутствие пирогенных реакций после его введения.

Пациенты также констатировали улучшение общего состояния, сна и аппетита, повышение жизненного тонуса, работоспособности. 30% из числа получавших препарат и перенесших в осенне-зимний период грипп или ОРВИ отметили, что заболевание протекало непривычно легко и выздоровление наступило быстрее обычного.

### **2.3 Клинические исследования эффективности терапии ВИЧ-инфекции**

Мною был проведен анализ документированных случаев ВИЧ-инфекции в городе Зверево . Для контроля я взяла истории болезней 2 пациентов, у которых описала: стадию заболевания ,сроки инфицированности ,и примерные схемы лечения.

Больной В., 38 лет. Срок инфицирования 9 лет. Стадия заболевания 3А (по В. В. Покровскому). Получает циклоферон 4 года. Начальный уровень CD4+ < 400 клеток в 1 мл. Первые три года прошел лечение курсами по 2 мл № 10 по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19, 22-й день. Лечение 2 раза в год. Последний год назначается 1 инъекция в 7 – 10 дней. Показатели CD4+ на уровне 700 – 1200 в 1 мл. В ноябре 2019 года впервые определена вирусная нагрузка, которая составила 8356 копий/мл. К лечению была добавлена схема антиретровирусной терапии нового поколения ,которая включала 2 НИОТ + ИП( зидовудин + ставудин +атазановир).

Больной А., 56 лет. Срок инфицирования 10 лет. Стадия заболевания 3А (по В. В. Покровскому). Получал циклоферон 3 года. Исходный уровень CD4+ < 300 клеток в 1 мл. Лечение ведется непрерывно в виде инъекций 1

раз в 7 – 10 дней по 2 мл препарата внутримышечно. Вирусная нагрузка составила в ноябре 2019 года 5146 копий/мл. К лечению была добавлена антиретровирусная терапия нового поколения, которая включает в себя 2 НИОТ + ННИОТ (зидовудин + ставудин + эфавиренз)

Для контроля взят пациент того же возраста с теми же сроками инфицированности, получавший длительно АЗТ, а в последние 6 месяцев дитерапию (АЗТ + хивид). Вирусная нагрузка у него после лечения составила 450 000 копий/мл.

После курса циклоферона отмечалось существенное снижение вирусной нагрузки (в 3,6 раза). Число CD4+ возросло на 62%. Монотерапия циклофероном оказала положительное стабильное влияние на изученные показатели у пациентов.

Определенный интерес представляют результаты многолетнего наблюдения больных ВИЧ-инфекцией, которые получали длительно циклоферон в своеобразном профилактическом режиме с целью стабилизации процесса и профилактики прогрессирования заболеваний.

Циклоферон как монопрепарат оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие при лечении ВИЧ-инфицированных (стадии А1 ЗБ) в тех случаях, когда нет значительного снижения числа CD4+ клеток (<200). Хорошо зарекомендовало себя назначение циклоферона по следующей схеме:

По 4 мл препарата в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19 и 22-й дни лечения (у детей по 2 мл). Первые две инъекции могут вводиться внутривенно, остальные внутримышечно. Повторные курсы циклоферона рекомендуется проводить через 6 месяцев под иммунологическим контролем. Циклоферон хорошо сочетается со всеми основными лекарственными средствами, его рекомендуется использовать в случае, когда имеются признаки активной репликации ВИЧ (высокие показатели вирусной нагрузки), у больных с обострениями различных оппортунистических заболеваний.

Циклоферон может оказаться перспективным профилактическим средством при сомнительных контактах и контактах с заведомо ВИЧ-инфицированными партнерами.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Целью данной дипломной работы было: изучить анализ современной диагностики, профилактики ВИЧ-инфекции и ее эффективность.

В ходе написания работы нами была изучена литература, и исследованы истории болезней нескольких больных, и исходя из этого были сделаны следующие выводы:

Проблема ВИЧ на данном этапе развития современного общества стала проблемой номер один для ВОЗ и ООН. Это обусловлено несколькими основными причинами: во-первых, до сих пор не найдено действенное лекарство(вакцину) против вируса, во-вторых, как следствие, стремительно растет количество зараженных людей

В настоящее время практически не используется монотерапия ВИЧ-инфекции, а применяется ди-, три-, и даже тетротерапия. Такие методики позволяют понижать концентрации вируса до величин, не определяемых с помощью современных тест-систем

-монотерапия это использование при лечении только одного лекарственного препарата, например лечение Дарунавиром.

-комбинированная терапия включает в себя лечение несколькими высокоактивными антиретровирусными препаратами одновременно, например Калетра, содержащая два препарата в одной таблетке(лопинавир+ритиновир) +Ламивудин

Применение циклоферона в терапии ВИЧ-инфекций сопровождается стабилизацией клинических проявлений заболевания, улучшением состояния, а также гематологических и иммунологических показателей больных

Исчезновение у некоторых больных иммунологических и вирусологических показаний для проведения противоретровирусной терапии имеет важное значение для разработки новых подходов к проведению

лечения больных ВИЧ-инфекцией, для снижения стоимости терапии и отсрочки развития резистентности к ней или преодолению последней.

В настоящее время ведется активная разработка препаратов, которые бы блокировали присоединение вируса к иммунным клеткам (лимфоциту хелперу), которые ВИЧ специфически поражает, обезоруживая всю иммунную систему.

Именно по причине отсутствия на данный момент эффективного лечения ВИЧ инфекции, так важна профилактика этого заболевания.