«VIII Байкальский форум противодействия распространению ВИЧ-инфекции.
Актуальные вопросы 2020»
15 декабря 2020 года

Особенности лечения проблемных больных с ВИЧ-инфекцией

Профессор д.м.н. Степанова Е.В.

ПСПб ГМУ им.акад. И.П.Павлова
-
Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Проблемный больной

Поздняя стадия
Тяжелые ОИ
Выраженная иммуносупрессия

Никое количество CD4 лимфоцитов

Сопутствующая патология

Пожилой возраст

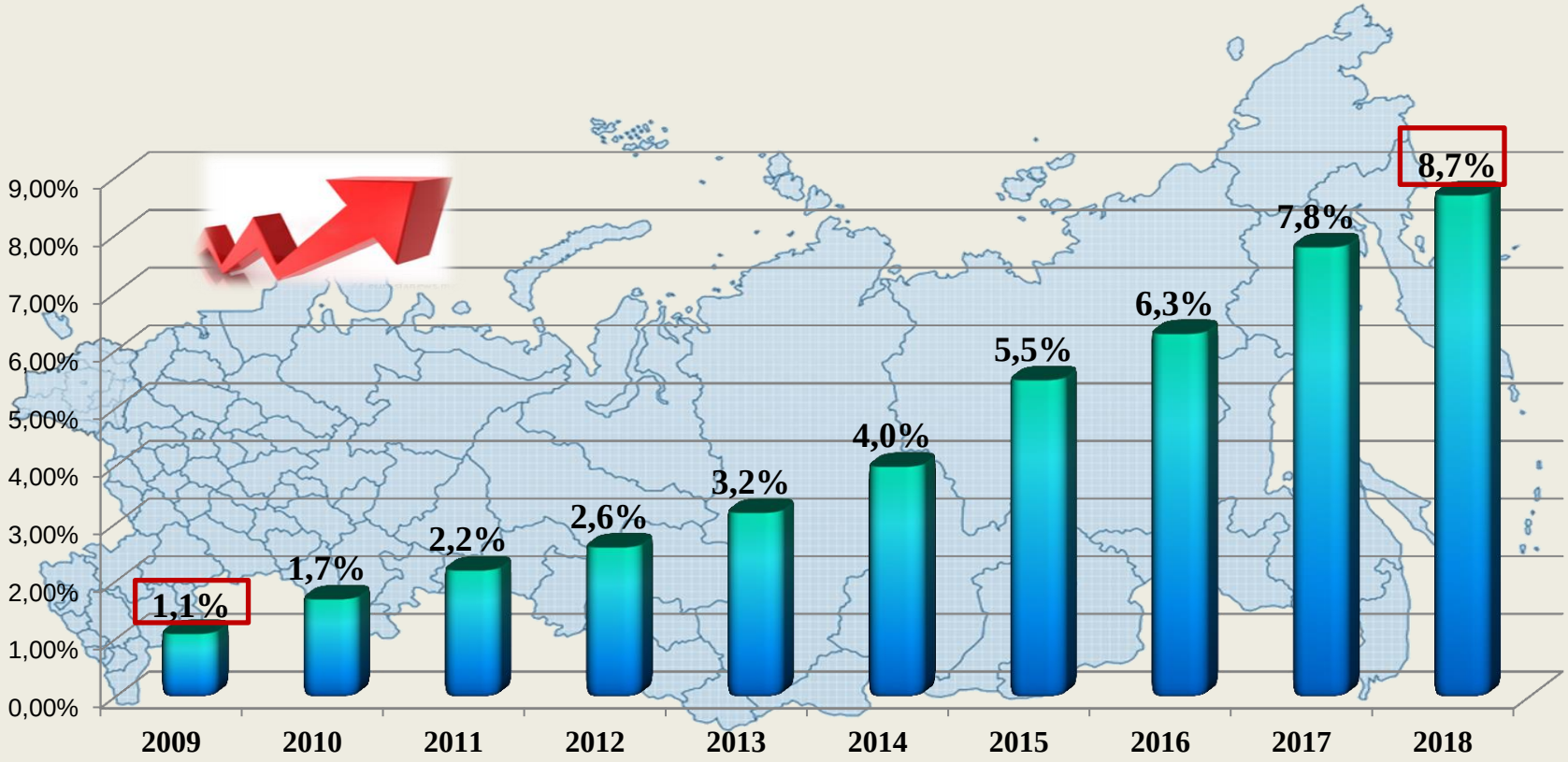
Непереносимость (полинепереносимость) ЛС

Вирусологическая неудача
Резистентность (поли)

Не приверженный больной

Потребитель ПАВ

Увеличивается количество пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа (%) (РФ, 2009-2018 гг.)



Несмотря на доступность к АРВТ оппортунистические заболевания продолжают оставаться проблемой ВИЧ-инфицированных

Позднее обращение, на фоне низкого иммунного статуса

РФ
По данным отчетных форм 60% больных получают АРВТ

- Пациенты с поздно установленным диагнозом: это пациенты, у которых **на момент обращения** к врачу уровень **CD4 клеток составляет 350 /мкл и ниже или имеется СПИД-индикаторное заболевание**[1]

1. Stöhr et al. HIV Med 2007;8:135–141. 2. Sabin et al. AIDS 2004;18:2145–51. 3. ART-LINC and ART-CC groups. Lancet 2006;367:817–24. 4. Delpierre et al. Int J STD AIDS 2007;18:312–317.
5. Manzardo et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46(Suppl. 1):S9–18.

Низкое количество CD4 лимфоцитов

Профилактика оппортунистических инфекций

Первичная профилактика ОИ

Бактериальные

Туберкулез *CD4<350, группы риска (изониазид, пиразинамид, фтизопирам)*

Атипичные микобактериозы МАИ *CD4<50 (азитромицин, кларитромицин)*

Грибковые

Пневмоцистная пневмония CD4<200 триметоприм/сульфометоксазол

Криптококкоз

Протозойные

Токсоплазмоз CD4<100

триметоприм/сульфометоксазол

Вирусные

ЦМВ-инфекция CD4<100, ДНК валганцикловир 900 мг 1 раз/сут

VZV-инфекция вакцинация CD4>200

Профилактика криптококковой инфекции (EACS,2019)

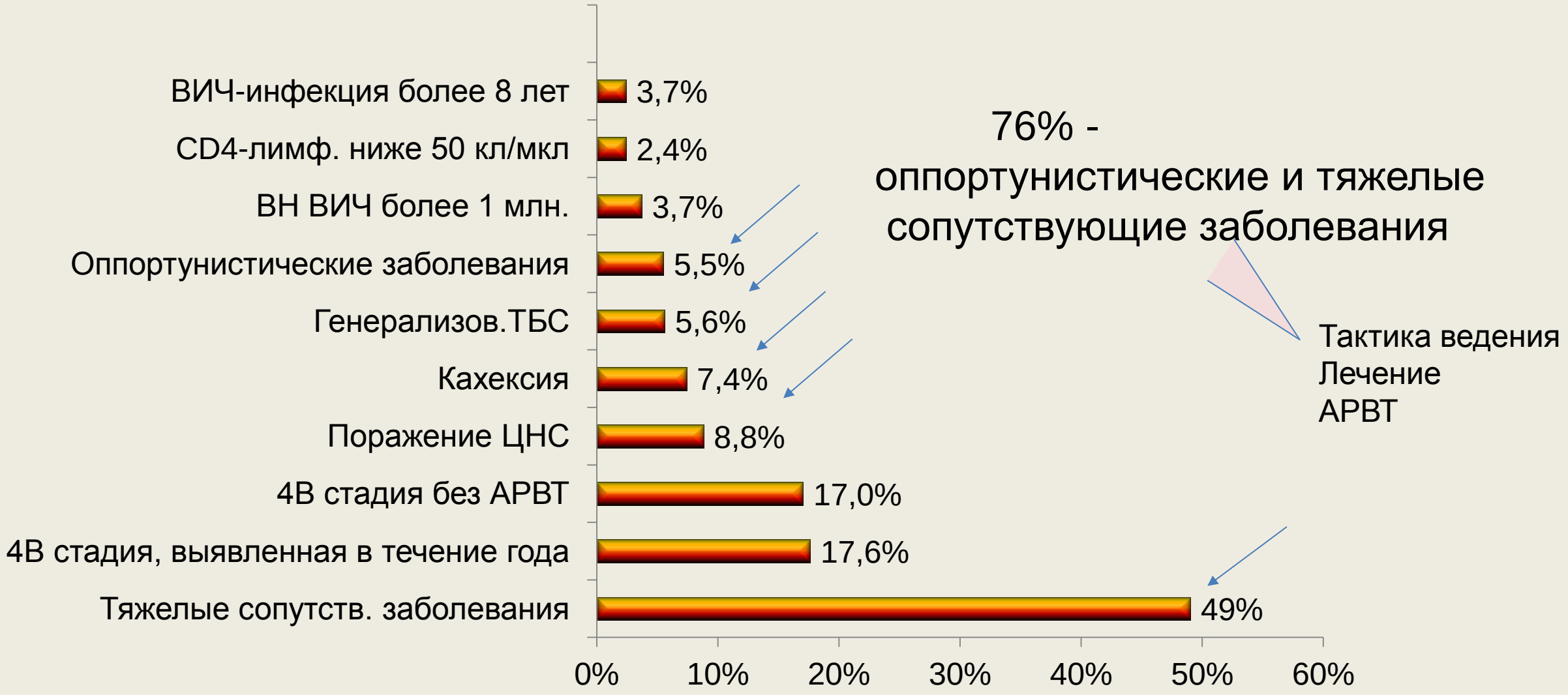
CD4 менее 100 клеток/мкл → Анализ сыворотки крови на криптококковый антиген

Криптококковый антиген обнаружен → Исключить криптококковый менингит (люмбальная пункция), инфекцию легких и др. органов

Превентивная терапия флуконазолом 800 мг/сутки в течение 2 недель, далее 400мг/сутки 8 недель для уменьшения риска развития СВИ

- Покровский В.В. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике
- заражения ВИЧ / О.Г.Юрин, А.В.Кравченко и др . // – Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – №4. – 87 с.
- Рекомендации EACS, в.10, ноябрь 2019

Основные причины, утяжеляющие исход заболевания (2010-2018 гг.)



СПб Центр СПИД, О.Н.Леонова

Стадия СПИДа

Связанные с ВИЧ

- ✓ ВИЧ-энцефалопатия
- ✓ Синдром истощения, обусловленный ВИЧ

Связанные с другими инфекциями

- ЦМВ поражения различных органов, помимо печени, селезенки или л/у у больного старше 1 мес.
- ЦМВ ретинит с потерей зрения
- Инфекция, обусловленная ВПГ, проявляющаяся кожно-слизистыми язвами, которые персистируют более 1 мес., а также бронхитом, пневмонией, эзофагитом, любой продолжительности у больного старше 1 мес.
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
- ✓ Интерстициальная лимфоидная пневмония у ребенка в возрасте до 13 лет
- Кандидоз пищевода
- Кандидоз трахеи, бронхов или легких
- Внелегочный криптококкоз
- Кокцидиомикоз (внелегочный или диссеминированный)
- Гистоплазмоз: внелегочный, диссеминированный
- Пневмоцистная пневмония

- Токсоплазмоз мозга у больного старше 1 мес.
- Криптоспоридиоз с диареей более 1 мес.
- Изоспороз (с диареей больше 1 мес.)

- Бактериальные инфекции (множественные или возвратные) у ребенка до 13 лет
- Микобактериозы, диссеминированные или внелегочные (M.kanzasii, M.avium-intracellulare)
- Туберкулез легких у взрослого или подростка старше 13 лет
- Туберкулез внелегочный
- Другие недифференцированные диссеминированные или внелегочные микобактериозы
- Пневмонии возвратные (две и более в течение 12 мес.)
- Сальмонеллезные септицемии, возвратные

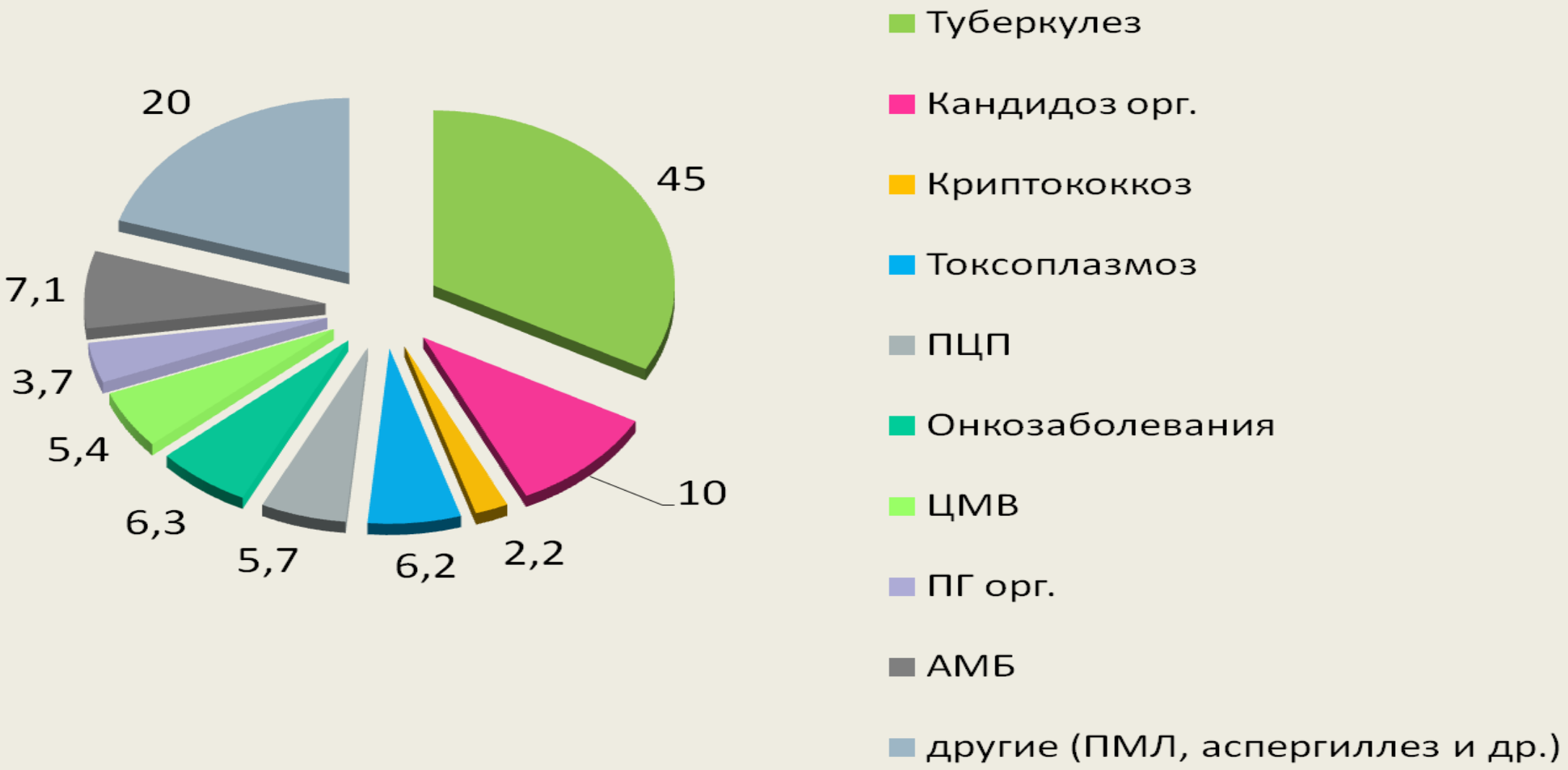
Связанные с другими причинами

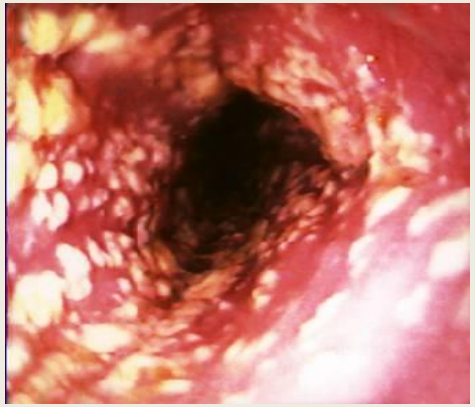
- ✓ Рак шейки матки
- ✓ Саркома Капоши
- ✓ Лимфома Беркита
- ✓ Иммунобластная лимфома
- ✓ Лимфома ГМ (первичная)

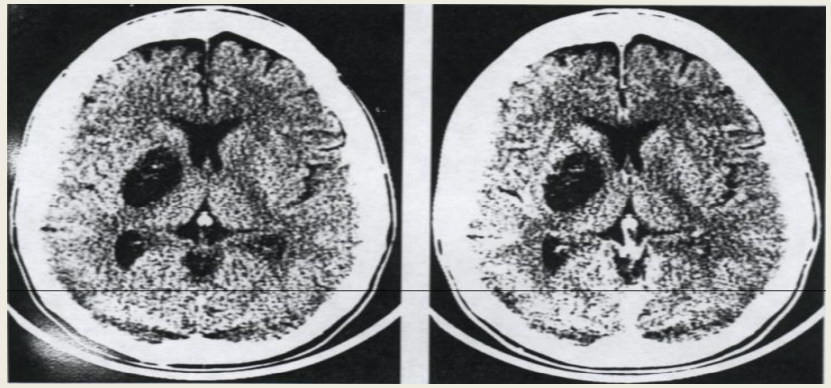
•Приказ МЗСРРФ от 17.03.2006 N 166

•Клинические рекомендации МЗ РФ ВИЧ-инфекция у взрослых , 2017

Структура ОЗ у больных ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге

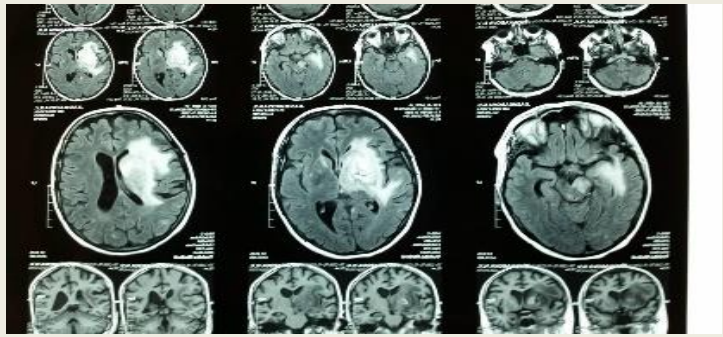


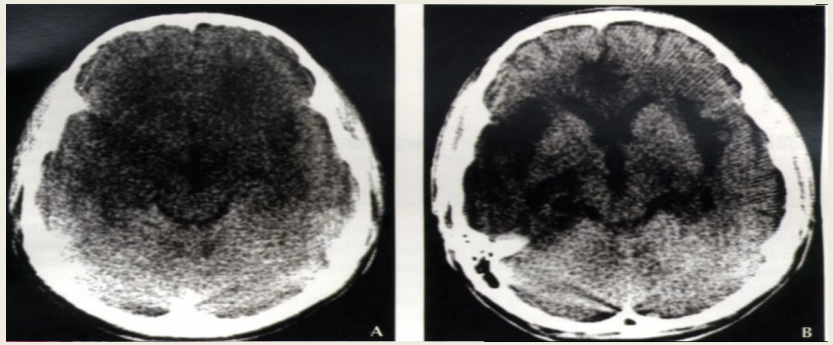


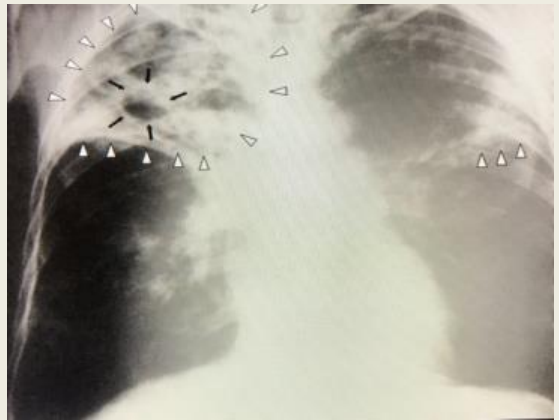


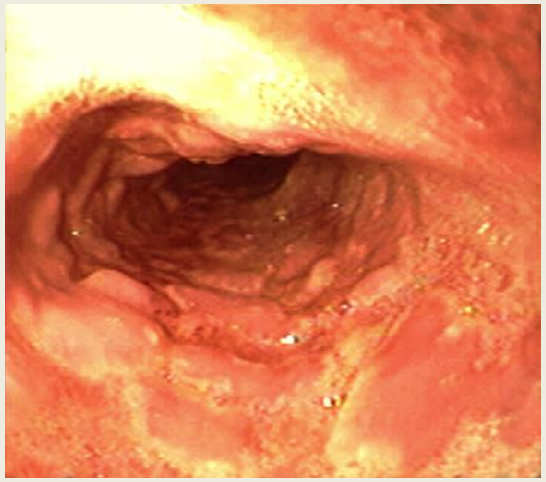
Тяжелые формы оппортунистических заболеваний

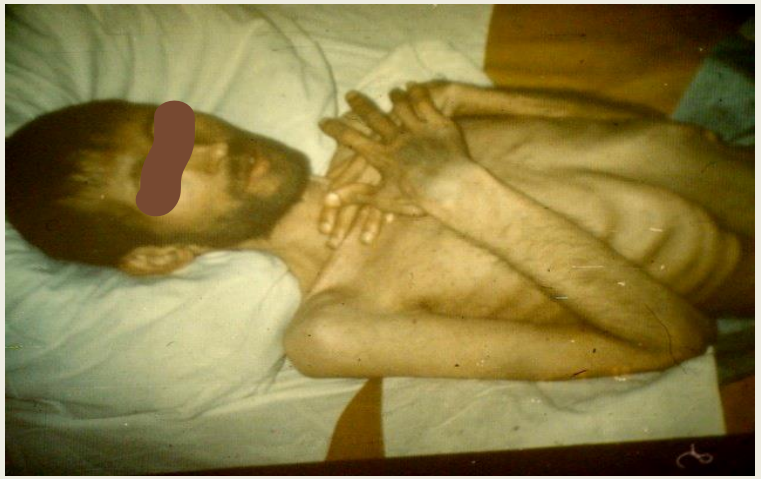
химиотерапия эффективная АРВТ



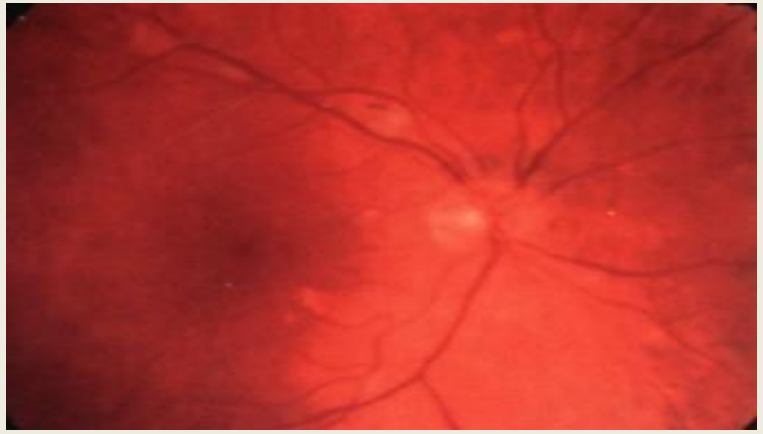






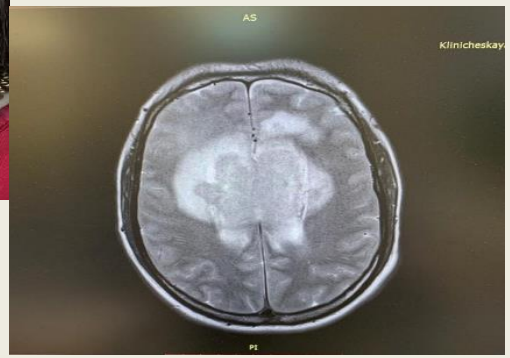


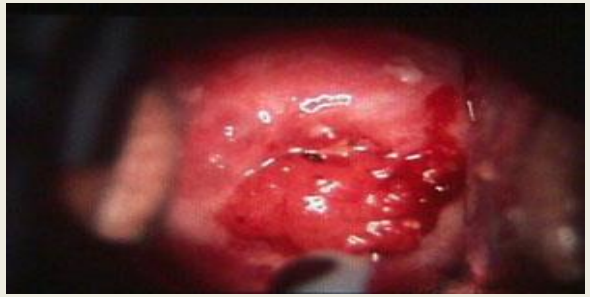
62% больных имеют несколько оппортунистических заболеваний

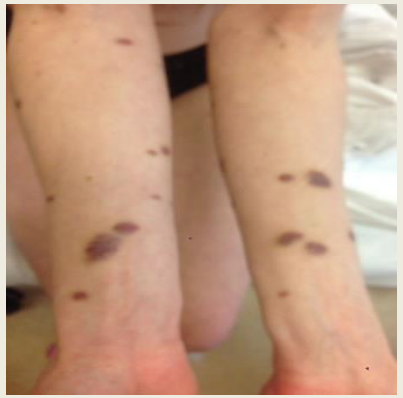


Онкология у ВИЧ-инфицированных

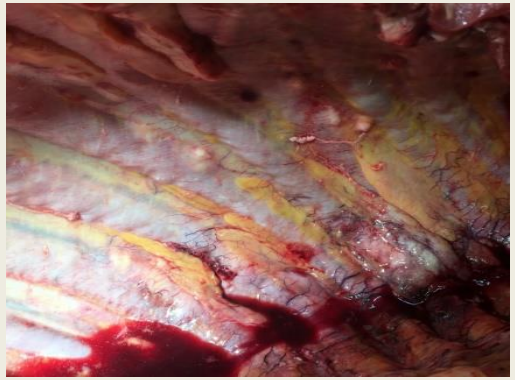
СПИД-связанные опухоли:
- Саркома Капоши
- Неходжкинская лимфома
- Рак шейки матки







Плазмоцитома

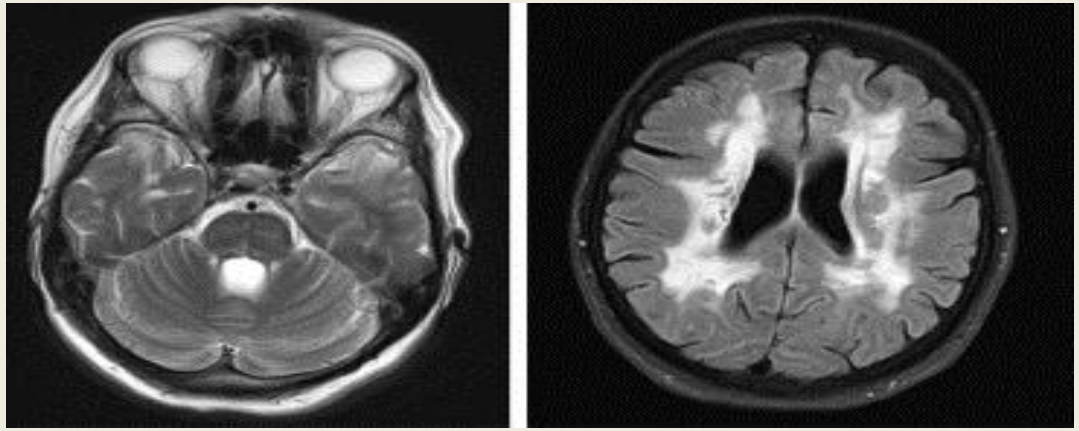


Рак легкого+ПЦП

Другие раки:
- Анальный рак, анальная интраэпителиальная неоплазия
- Вагинальная интраэпителиальная неоплазия (VIN)
- Ходжкинская лимфома
- Рак печени
- Рак легких
- Меланома
- Орофарингеальный рак
- Колоректальный рак
- Лейкемия
- Рак почки
- Рак предстательной железы

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
JC-вирус
фокальная демиелинизация с поражением белого вещества головного мозга
Клиническая картина: расстройства мышления, выпадение полей зрения, гемипарезы, нарушения речи, снижение координации движени

ВИЧ-ассоциированное поражение головного мозга
нейрокогнитивные расстройства
Деменция
хронический энцефалит с прогрессирующей или стабильной энцефалопатией



Поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в стационар Центра СПИД

Заболевание	%
ЦМВ – м/энцефалит	**17,3**
Герпетический м/энцефалит	**2,2**
ВЭБ –поражение ГМ	**10,3**
ВИЧ – ассоциированное поражение ГМ (энцефалопатия, энцефалит)	**38,8**
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия	**4,3**
Кандидозный менингит	**11,1**
Криптококковый менингит	**13,4**
Церебральный токсоплазмоз	**18,6**
Туберкулезный менингоэнцефалит	**1,9**
Лимфома головного мозга	**8,7**

Диагностика

- Клиническая
- Биохимическая
- Иммунологическая
- Вирусологическая
- Бактериологическая
- Микологическая
- Иммуногистохимические !
- Морфологические !

- Рентгенологическая
- КТ
- МРТ
- Денситометрия
- Эластометрия
- УЗ-диагностика
- Маммография

Лечение	Вторичная профилактика (поддерживающая)
Атипичный микобактериоз	
Кларитромицин (Азитромицин) + Этамбутол + Рифабутин При тяжелой генерализованной форме четвертый препарат: Амикацин, левофлоксацин, моксифлоксацин	Те же
ПЦП	
Триметоприм/сульфаметоксазол Дапсон Атоваквон Фансидар	Триметоприм/сульфаметоксазол CD4-лимф. выше 200 кл/мкл в течение 3 месяцев

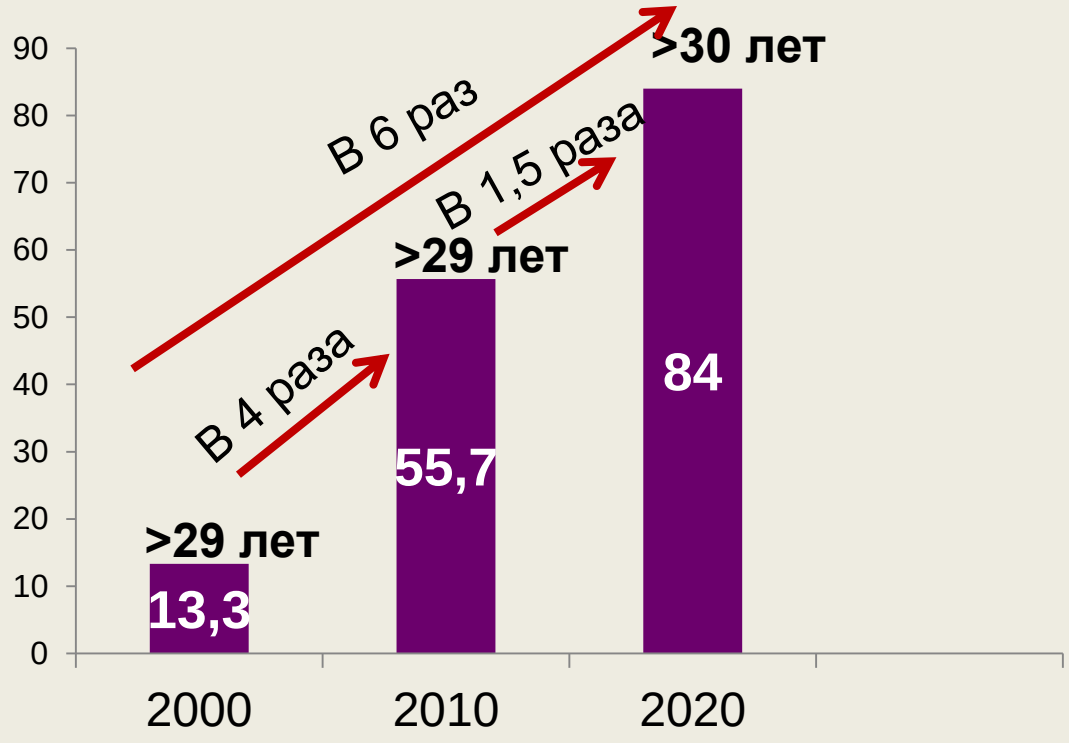
Лечение	Вторичная профилактика (поддерживающая)
Криптококковый менингит	
Амфотерицин В Липосомальный амфотерицин В Флуконазол Итраконазол	Флуконазол Вориконазол Итраконазол CD4-лимф. более 100 кл/мкл в течение 3 месяцев.
Кандидоз	
Флуконазол Итраконазол Амфотерицин В Липосомальный амфотерицин В Каспофунгин	Не рекомендуется. Исключение: случаи тяжелых и частых рецидивов, генерализованные формы флуконазол итраконазол позаконазол амфотерицин В
Инвазивный аспергиллез	
Вориконазол Каспофунгин Липосомальный амфотерицин В Позаконазол Итраконазол Амфотерицин В	Вориконазол Итраконазол количество CD4-лимф. в крови более 100–200 кл/мкл.

Лечение	Вторичная профилактика (поддерживающая)
Токсоплазмоз	
Пириметамин + сульфадиазин ТМП-СМК Клиндамицин Азитромицин, кларитромицин Доксициклин + метронидазол	ТМП-СМК CD4-лимф. более 200 кл/мкл в течение 6 месяцев
ЦМВ-инфекция	
Ганцикловир Валганцикловир	Валганцикловир Ганцикловир CD4-лимф. более 100 – 150 кл/мкл в течение более 3 мес.
Простой герпес, герпес зостер	
Валацикловир Фамцикловир Ацикловир	

Лечение	Вторичная профилактика (поддерживающая)
Инфекция Эпштейна-Барр	
ацикловир ганцикловир фамцикловир валацикловир	
Саркома Капоши, ВГ8 типа	
Валганцикловир ганцикловир Химиотерапия: ритуксимаб, винкристин, проспидин, интерферон	

За последние 10-20 лет значительно изменился портрет ВИЧ-инфицированного пациента

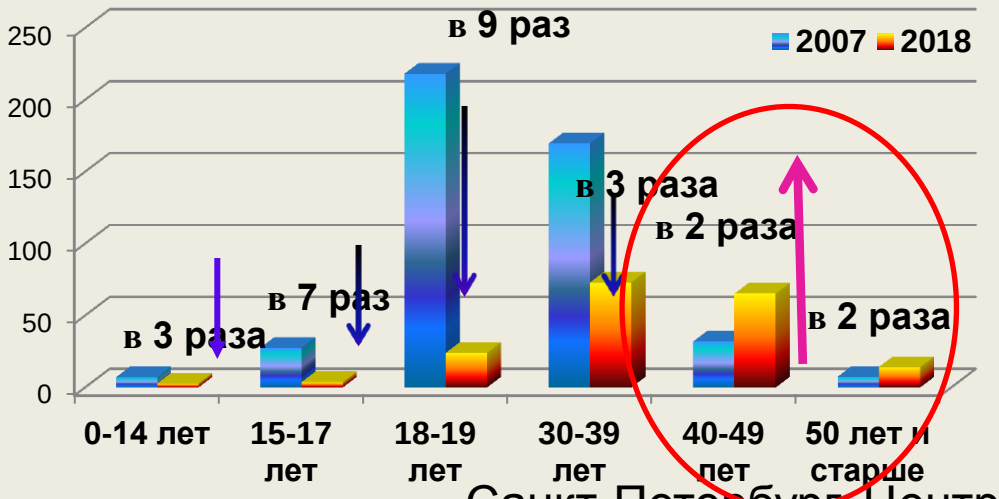
Впервые выявлена ВИЧ-инфекция в возрасте старше 30 лет РФ, % :



Справка ВИЧ-инфекция в РФ на 30 сент. 2020 ФНМЦПиБС

В 2019 году:

среди впервые выявленных пациентов низкий уровень иммунного статуса (менее 350 кл/мкл) был у 42,5% пациентов, а в общей группе наблюдаемых – 16,5%.



Санкт-Петербург, Центр СПИД

Возрастные сопутствующие заболевания

Одновременный прием других препаратов

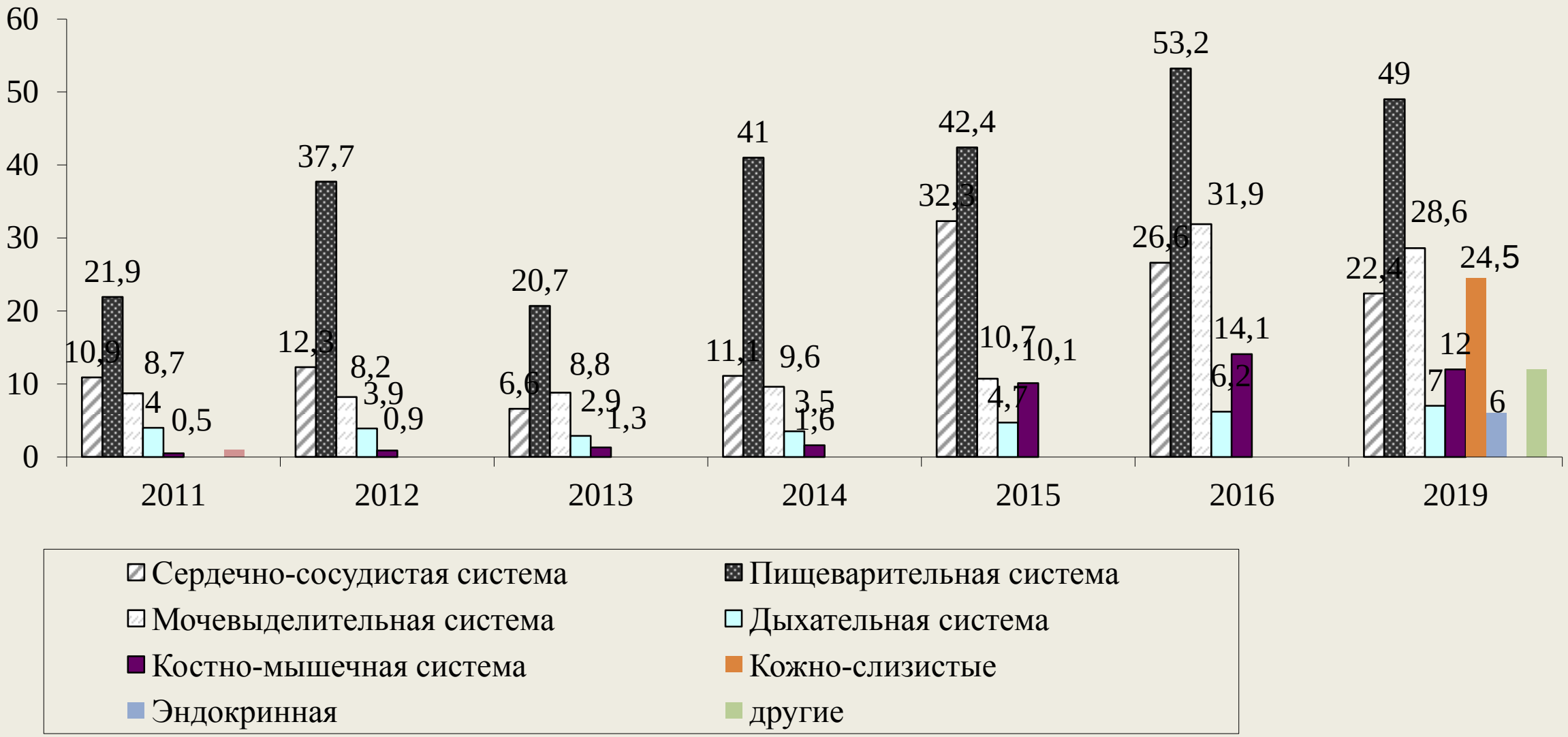
Лекарственное взаимодействие

Возрастные физиологические изменения

Фармакокинетическое (ФК)/фармакодинамическое (ФД) воздействие лекарств

Ненадлежащее назначение препаратов/дозировок

Поражения систем органов среди ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в СПб Центр СПИД, %



Сердечно-сосудистая – 22,4%
Инсульт
Инфаркт миокарда
Гипертоническая болезнь
ИБС
Сердечная недостаточность
Эндо- перикардиты
Нарушения ритма, проводимости

Пищеварительная – 49%
Гастрит
Язвенная болезнь
Панкреатит
Холецистит
ЖКБ

- **Низкий уровень CD4**
- **Высокая ВН ВИЧ**
- **Ко-инфекция с гепатитом С**
- **Стадия 4В,5**
- **Применение некоторых ЛП**

Дыхательная система – 7%
Бронхиты
Пневмонии
Бронхиальная астма

Мочевыделительная – 28,6%
Пиелонефриты
Цистит
Гломерулонефрит
МКБ
Почечная недостаточность

Заболевания кожи – 24,5%
Себорейный дерматит
Псориаз
Дерматиты
Контагиозный моллюск
Фолликулиты
Чесотка

Костная – 12%
Остеопороз
Остеомаляция
Остеонекроз
Травмы

Эндокринная – 6%
Сахарный диабет
Гипо, гипертиреоз
АИТ
Зоб

Через три года приема ИП диагностированы:

в группе старше 40 лет: у 38% - ССЗ

у 50% - дислипидемия,

в группе моложе 40 лет: у 6% - ССЗ,

у 23% - дислипидемия

Через три года у пациентов, получающих эфавиренз диагностированы:

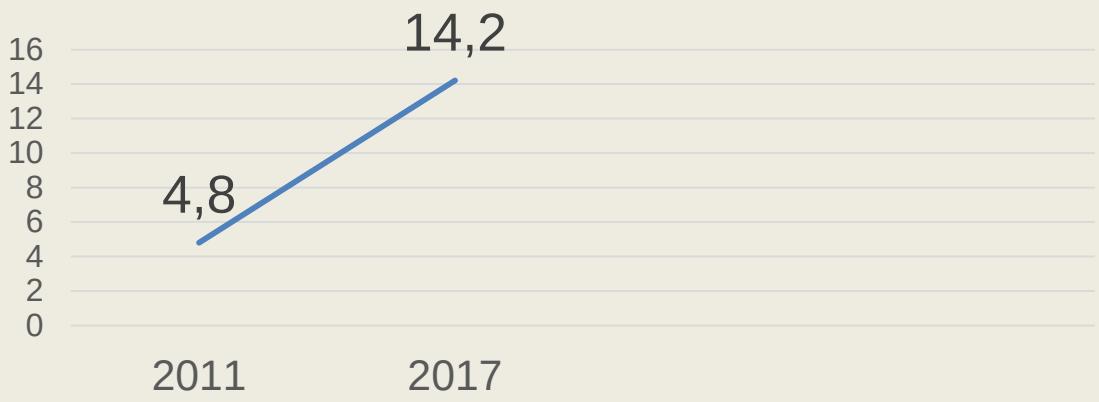
в группе старше 40 лет: у 46% - ССЗ,

у 54% - дислипидемия

в группе моложе 40 лет: у 6% - ССЗ,

у 22% - дислипидемия

Рост смертности от ССЗ пациентов, получающих вирусологически эффективную терапию



Отчетные данные поликлинического отделения СПб Центра СПИД, 2011-2018гг.

Междисциплинарный подход

Оппортунистические заболевания + **Сопутствующая патология**

Инфекционист
Фтизиатр
Невролог
Онколог
Офтальмолог
Дерматолог
Отоларинголог
Нарколог
Миколог

Кардиолог
Хирург
Терапевт
Нефролог
Уролог
Эндокринолог

Психологическая, социальная поддержка

Психолог
Социальный работник

ВИЧ и КОРОНАВИРУС

Основные органы-клетки мишени

SARS-CoV-2

Рецепторы АПФ2

- органы дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов
- цитоплазма эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости.

ВИЧ

CD4-рецепторы

Система крови: CD 4 – лимфоциты, CD 8 – лимфоциты, дендритные лимфоциты, моноциты-макрофаги, эозинофилы, мегакариоциты, тимоциты, В-лимфоциты

Нервная система: нейроны, микроглия, астроциты, фибробласты, эндотелий кров. сосудов

Система пищеварения:
эпителий кишечника
Клетки хорионтрофобласта плаценты

Временные методические рекомендации МЗ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции версия 9. 26.10.2020

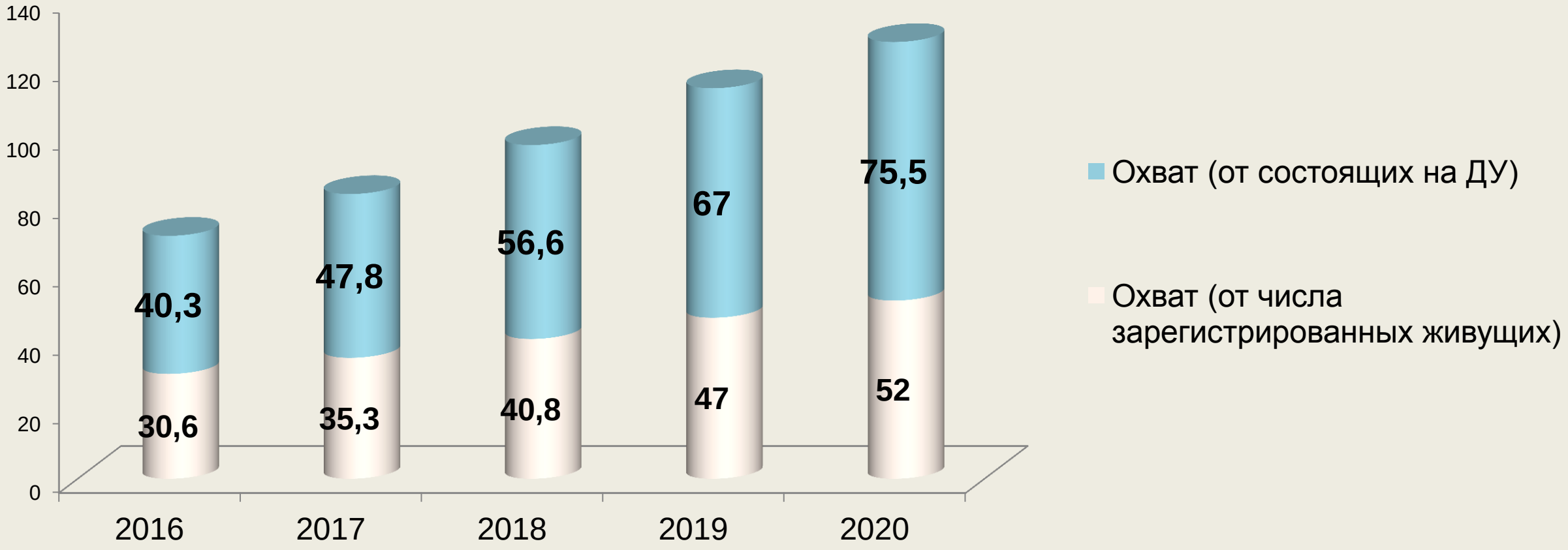
Провоцирующими факторами в инфицировании и развитии более тяжелых форм коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов могут быть:

- - употребление инъекционных наркотиков, злоупотребление алкоголем,
- - поздняя стадия ВИЧ-инфекции (4Б, 4В) и прогрессирование более ранних стадий (4А),
- - низкое количество CD4-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл),
- - множественная коморбидная патология (ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, сопутствующая патология, особенно хронические поражения печени в стадии декомпенсированного цирроза),
- - отсутствие, прерванная антиретровирусная терапия, множественные смены схем,
- - отсутствие профилактики оппортунистических заболеваний.

по данным СПб Центра СПИД

Охват антиретровирусной терапией больных с ВИЧ-инфекцией в РФ (%)

2020 г. на АРТ – более 580 тыс. человек



Справка ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом, на 31.10.2020

Начало АРВТ при оппортунистических инфекциях

Рекомендации EACS, в.10, ноябрь 2019

	CD4 кл/мкл	АРТ начало
Общие рекомендации	любое	Как можно раньше, в течение 2 недель от начала лечения ОИ
Туберкулез	Менее 50 Более 50	Как можно раньше, в течение 2 недель от начала лечения ТВ Можно отложить до 8 недель после начала лечения ТВ, особенно при проблемах с приверженностью, МЛВ, токсичности
Криптококковый менингит	любое	Не ранее 4 недель (при тяжелых формах рекомендуется отложить на 6-10 недель)
ЦМВИ и органные поражения	любое	Отложить на 2 недели. Особенно при хориоретините, энцефалите

Рекомендации МЗ РФ (одобрены 10.12.2020)

Предпочтительная схема	Альтернативные схемы	Особые случаи
TDF+ 3TC + EFV TDF + FTC + EFV TDF + 3TC + DTG TDF + FTC + DTG TDF + 3TC +ESV TDF + FTC + ESV	ABC + 3TC + DTG TDF + 3TC+ EFV400	Схемы, в состав которых входят TDF, ABC, AZT, f-AZT, 3TC, FTC - **ИП/р**: (ATV+r, LPV/r, DRV+r) -**ИИ**: RAL, EVG/C/FTC/TAF BIC/TAF/FTC - **ННИОТ**: RPV/TDF/FTC, ETR, DOR, TDF/3TC/DOR

Особые группы

- беременность или возможность наступления беременности;
- нейрокогнитивные расстройства;
- повышенные уровни аминотрансфераз (АЛТ и/или АСТ выше верхней границы нормы более чем в 2,5 раза);
- анемия, нейтропения при невозможности назначить TDF;
- CD4 <50 мкл-1;
- повышенный риск остеопении;
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (при наличии альтернативы TDF);
- продолжение ранее начатой АРТ;
- ВИЧ-2;
- недостаточная приверженность к АРТ;
- наличие гепатита В, метаболические расстройства, пожилой возраст (применение фиксированной комбинации доз RPV/TDF/FTC**).
- пациенты с ССЗ, с нарушением липидного и углеводного обмена
- нарушение глотания (применение ETR)

Рекомендации МЗ 2020

Факторы, влияющие на выбор режима

- возраст
- оппортунистические заболевания
- сопутствующие заболевания
- лекарственная терапия
- взаимодействие лекарственных средств
- токсичность лекарственных средств
- количество принимаемых препаратов: *полипрагмазия требует назначения современных препаратов, не вступающих в лекарственные взаимодействия*

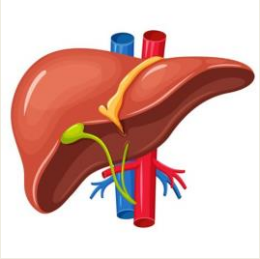
Назначение АРВП тяжелым пациентам с затрудненным глотанием, применение

детских жидких форм (НИОТы, ИП, ННИОТ)

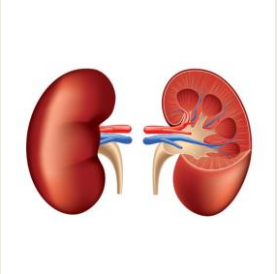
растворение (дарунавир, невирапин, этравирин, долутегравир, абакавир, ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин)

измельчение (абакавир, тенофовир, ламивудин, эфавиренц таб., невирапин, дарунавир, долутегравир, ралтегравир, маравирок)

жевательные формы (ралтегравир)

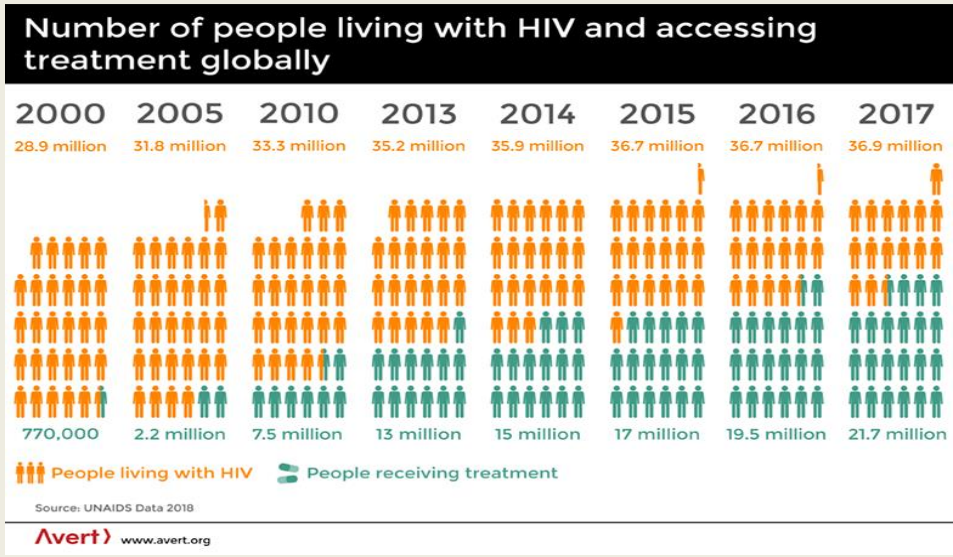


Модификация схем лечения дозировок при нарушении функции печени, почек



Вирусологическая неудача
Резистентность

Проблема резистентности



- В мире ЛЖВ – 37,9 млн. чел.
- 2019 В мире получают АРВТ 67%(25,4 млн) от всех ЛЖВ
- Подавленная ВН (не определяемая РНК ВИЧ) – 59% от всех ЛЖВ (22,3млн)
- У 12% из получающих АРВТ – не подавлена ВН (3,4 млн)
- Санкт-Петербург
- Изменение спектра резистентности
- Увеличение лекарственной устойчивости на рекомендуемую схему 1-линии
- Распространение устойчивых вариантов ВИЧ
- Изменение рекомендаций

Как поступать в случае вирусологической неудачи

Определение

НЕПОЛНАЯ СУПРЕССИЯ: ВН ВИЧ > 200 копий/мл через 6 месяцев после начала терапии у пациентов, ранее не принимавших АРТ.*

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ВН: подтвержденная ВН ВИЧ > 50 копий/мл у пациентов с ранее неопределяемой ВН ВИЧ.

Общие рекомендации в случае наличия мутаций резистентности

В новой схеме использовать, по меньшей мере, 2 или лучше 3 активных препарата (включая активные препараты из ранее использовавшихся классов), исходя из предыдущих мутаций резистентности, которые присутствуют в текущем или предыдущем генотипическом тесте.

Любая схема должна включать в себя как минимум
1 полностью активный ИП/р (например, DRV/r) плюс 1 препарат из класса, который раньше не использовался,
например ИИ (RAL, DTG) или антагонист CCR5 (если тест на тропизм показывает наличие только R5-тропного вируса),
или 1 ННИОТ (например, ETR), выбранный по результатам генотипического теста

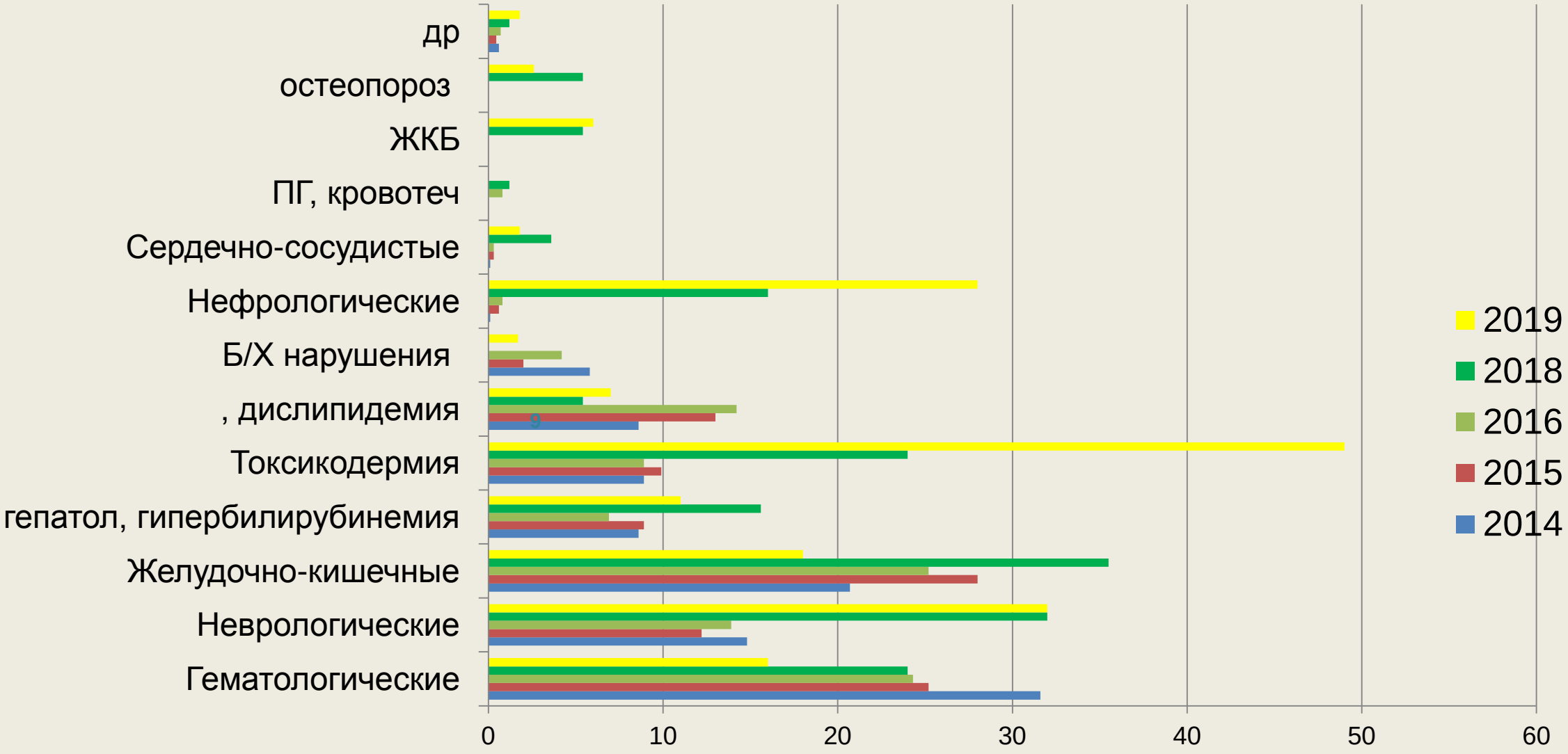
Причины замены основного АРВП в схеме (стационар СПб ЦС)

Факторы, способствующие развитию нежелательных явлений

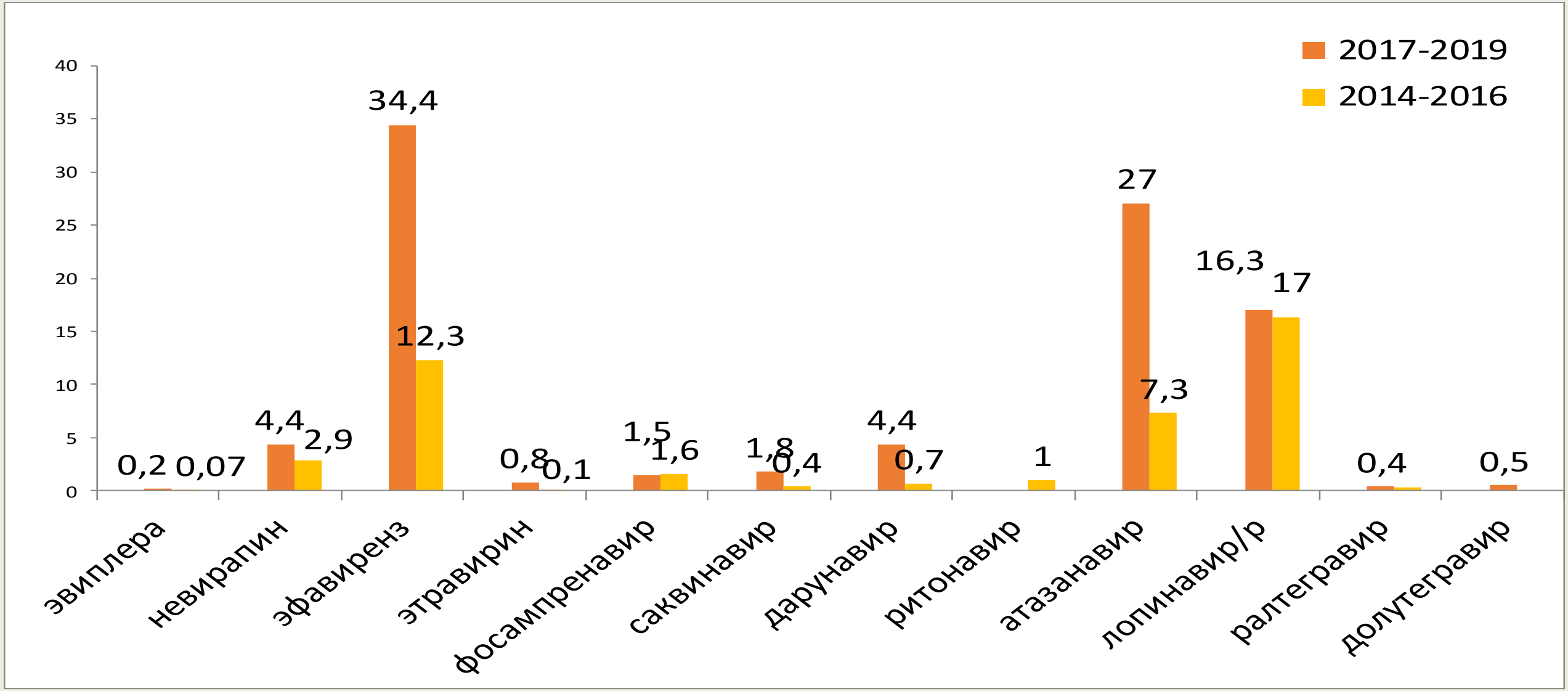
- Поздняя стадия ВИЧ-инфекции
- Тяжелое состояние, оппортунистические заболевания
- Низкое количество CD4
- Множественная лекарственная терапия (лечение ОЗ, лечение сопутствующих заболеваний)
- Применение ПАВ

СПб Центр СПИД

Основные причины замены АРВП в связи с НЯ (2014-2019 гг.)



Частота замены основного препарата в схеме вследствие НЯ % (433/425)



Когда нужен контроль специалистов
Цели госпитализации в процессе/начале АРВТ

- Диагностика, лечение ОЗ
- Начало профилактики ОЗ
- Выработка приверженности
- Контроль и профилактика осложнений
- Контроль синдрома восстановления иммунитета
- Контроль за развитием НЯ

Проблемный больной

Оппортунистические заболевания
диагностика
профилактика
лечение

СВИС
диагностика
лечение

АРВТ
назначение
контроль
подбор схемы
коррекция, смена

Сопутствующая патология
(ХВГ, соматика и др.)
диагностика
лечение

Маршрутизация в профильный стационар

Побочные реакции
диагностика
контроль
лечение
12%

Паллиативная помощь
1-1,5%

Консультативная
Психологическая
социальная помощь

Спасибо за внимание