

УДК 616.379-008.64-02:616-056.527]-06:616.441-008.64-06:616.366-003.6]-
07:616.153.915](470.53-25)

POSTCONTACT CHEMOPROPHYLAXIS OF HIV-INFECTION

E.S. Ivanova, N.N. Vorobieva

Ivanova Elvira Sergeevna

Perm Regional Center for AIDS and Infectious Diseases Prophylaxis
21 Architect Sviyazev str., Perm 614088, Russian Federation
Head of Medical Care Department, Candidate of Medical Science
E-mail: aids_ivanova@mail.ru

Vorobieva Natalia Nikolaevna

Perm State Medical University named after E.A. Wagner
26 Petropavlovskaya str., Perm 614990, Russian Federation
Head of Department of Infectious Diseases, Doctor of Medical Science, Professor
E-mail: infect-perm@mail.ru

Keywords: postcontact prevention, HIV-infection, phosphazide.

Comparative assessment of the efficiency of using different schemes of drugs was conducted for the purpose of fulfilling the postcontact prevention of HIV/AIDS in 44 medical workers who had professional contacts with HIV-infected patients. Out of them, 19 patients (group 1) received monotherapy with phosphazide (Ltd "AZT Pharma K.B.") in the dose of 0,4 g twice a day, 25 patients (group 2) used combivir (zidovudine+lamivudine) combined with kaletra in the standard doses during 4 weeks after the emergency conditions. The results were estimated in the terms of 4 weeks, 3, 6 and 12 months by the data on absence of the cases of professional infection with HIV. Safety of therapy was proved by absence of myelohepatotoxic effect of these drugs. The obtained data permit to consider the studied schemes of antiretroviral therapy to be effective and safety in the postcontact prevention of HIV-infection.

УДК616.379-008.64-02:616-056.527]-06:616.441-008.64-06:616.366-003.6]-
07:616.153.915](470.53-25)

ПОСТКОНТАКТНАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Э.С. Иванова, Н.Н. Воробьева

Иванова Эльвира Сергеевна

ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ»
614088, г. Пермь, ул. Архитектора Свиязева, 21, Российская Федерация
заведующая отделом лечебной помощи, канд. мед. наук
E-mail: aids_ivanova@mail.ru

Воробьева Наталья Николаевна

ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация
зав. кафедрой инфекционных болезней, д-р мед. наук, профессор
E-mail: infect-perm@mail.ru

Ключевые слова: постконтактная профилактика, ВИЧ-инфекция, фосфазид.

Проведена сравнительная оценка эффективности применения различных схем препаратов для постконтактной профилактики ВИЧ/СПИДа у 44 медицинских работников, которые

имели профессиональный контакт с больными ВИЧ-инфекцией. Из них 19 (1-я группа) получали монотерапию фосфазидом производства ООО «АЗТ ФАРМА К. Б.» – по 0,4 г дважды в сутки, 25 (2-я группа) применяли комбивир (зидовудин+ламивудин) в сочетании с калетрой, в стандартных дозах в течение 4 недель после аварийной ситуации. Результаты оценивались в сроки 4 недели, 3, 6 и 12 месяцев по отсутствию случаев профессионального инфицирования ВИЧ. Безопасность терапии доказана отсутствием миело-гепатотоксического воздействия препаратов. Полученные данные позволяют считать исследуемые схемы антиретровирусной терапии эффективными и безопасными в постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции.

Эпидемия ВИЧ-инфекции в России продолжает развиваться. Увеличивающееся количество парентеральных вмешательств в медицинских учреждениях предполагает возможность профессионального заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1, 2]. Ежемесячно 65 % медицинских работников получают микротравмы кожного покрова, однако официально регистрируется не более 10 % аварийных ситуаций [3–5]. Травматизация чаще всего происходит при проведении инвазивных процедур, во время и после утилизации инструментария [6]. Факторами передачи возбудителя являются кровь и загрязненные ею предметы [13]. По литературным данным, вероятность инфицирования медработника при выполнении манипуляций больному ВИЧ-инфекцией и однократном проколе кожи варьирует от 0,1–0,2 до 0,3–0,5 % [7].

Постконтактная профилактика (ПКП) ВИЧ-инфекции начала применяться в начале 1990-х гг. препаратом зидовудин [8]. Исследования, проведенные в 1997 г. в США, показали, что у медицинских работников, получивших этот препарат для предупреждения развития болезни, на 81 % реже развивалась сероконверсия [9]. При этом указывалось, что начало введения лекарственного средства не должно превышать 72 часа с момента травмы, пока генетический материал вируса еще не интегрировал в ДНК ядра клетки хозяина [10]. Согласно российским рекомендациям, при непереносимости зидовудина или снижении уровня гемоглобина его следует заменить на фосфазид (ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия) [11, 12], который является модифицированным аналогом природного нуклеозида тимидина. Высокий уровень противовирусной активности фосфазида сочетается со значительно более низким, чем у зидовудина, уровнем цитотоксичности [13]. Ряд проведенных исследований показал, что профилактика заражения ВИЧ-инфекцией медицинских работников отечественным препаратом фосфазид была эффективной и безопасной [14]. К настоящему времени разработаны (ВОЗ, 2006; Россия, 2007) основные способы профилактики профессионального заражения ВИЧ [11, 15, 16]. С появлением новых схем высокоактивной антиретровирусной терапии их стали использовать и для постконтактного предупреждения развития ВИЧ с применением препаратов трех классов: нуклеозидные (нуклеотидные) ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторы протеазы (ИП) [17].

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности применения монотерапии и комплексной постконтактной химиопрофилактики ВИЧ-инфекции у медицинских работников.

Материалы и методы. В государственном казенном учреждении здравоохранения «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (ГКУЗ ПК «ПКЦ СПИД и ИЗ») проведен анализ развития аварийных ситуаций (АС) за 2000–2013 гг. среди медицинских работников лечебно-профилактических учреждений Пермского края при выполнении ими своих профессиональных обязанностей для оценки результатов использования монотерапии фосфазидом и

комбинации комбивира (GlaxoSmithKline, UK) с калетрой (AbbVieDeutschlandGmbH & Co. KG, Germany) в постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции.

При возникновении АС всем медицинским работникам незамедлительно проводился комплекс первичных профилактических мероприятий по предотвращению заражения ВИЧ-инфекцией (СП 3.1.5.2826-10, гл. 8, п. 8.1) с экстренной медикаментозной ПКП. Показанием для назначения антиретровирусной терапии (АРТ) у 44 медицинских работников было наличие низкого или высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией. 19 человек (1-я группа) получали фосфазид, 25 (2-я группа) – комбивир (зидовудин+ламивудин) и калетру. Фосфазид (никавир^R, 5'-Н-фосфонат-3'-азидо-3'-дезокситимидин, натриевая соль), имеет регистрационный номер на субстанцию, таблетку и государственный стандартный образец – 99/358/2, 99/358/4, 99/358/12 соответственно. Он применялся в таблетках по 0,4 г дважды в сутки, остальные антиретровирусные средства использовались в стандартных дозировках: комбивир по 1 таблетке 2 раза, калетра по 2 таблетки 2 раза в сутки, курсом 4 недели [18, 19].

В последующем для регистрации появления антител к ВИЧ (сероконверсии) медицинские работники наблюдались 12 месяцев с повторным тестированием на ВИЧ-инфекцию. Для исключения токсического действия и побочных эффектов антиретровирусных препаратов (АРВП) проводился мониторинг показателей гемограммы – уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и биохимического исследования крови – АСТ, АЛТ и билирубина. Для диагностики возможного развития ВИЧ-инфекции использовались иммуноферментные тест-системы с одновременным выявлением антител к вирусу иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов, ВИЧ-1 группы 0 и антигена ВИЧ-1 (p24) «ДС-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ». Серологические анализы выполнялись с помощью считывающего устройства для планшета «Мультискан». Общелабораторные методы исследования проводились с помощью гемоанализатора МЕК-7222, биохимическое исследование крови – на автоматическом анализаторе Conelab, 20 с ионоселективным блоком.

Полученные данные обработаны статистически: проведен математический анализ методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения на персональном компьютере с помощью пакета статистической обработки данных «SPSS». Показатель достоверности различий (p) определен по таблицам Стьюдента-Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Программное обеспечение работы: электронные таблицы, графики и диаграммы «MicrosoftExcel 2010», «Statistica». Подготовка текста и печать – текстовый редактор «MicrosoftWord 2010».

Результаты и обсуждение. За анализируемый период зарегистрировано 1830 аварийных ситуаций, связанных с оказанием медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам [20, 21]. Медработники обеих групп начали прием АРТ в течение первых двух часов после аварии под контролем специалистов ГКУЗ ПК «ПКЦ СПИД и ИЗ» после оценки степени риска инфицирования ВИЧ.

В состав 1-й группы, получавших один препарат – фосфазид, входили 19 женщин, средний возраст которых составил 44,7 лет (от 31 года до 58 лет). Среди них были медицинские сестры, фельдшеры, врачи, работающие в отделениях пульмонологии, акушерства, терапии, на станции скорой помощи. По данным «Актов о несчастном случае на производстве» (форма Н-1, утверждена Постановлением Правительства РФ № 279 от 11.03.1999), их медицинский стаж составил от 2 лет 8 месяцев до 25 лет (в среднем 18 лет 7 месяцев). При проведении эпидемиологического расследования установлено,

что АС, произошедшие с поверхностными нарушениями целостности кожных покровов кистей рук инъекционными иглами небольшого диаметра (11 случаев – 58 %) или шовными иглами (3 случая – 14 %), имели низкую степень риска заражения ВИЧ. Однако 5 человек (28 %) имели высокий риск инфицирования ВИЧ из-за значительного контакта с кровью, содержащей вирус, вследствие уколов иглами с большим диаметром, которыми делали больному внутривенные инъекции (рис. 1).

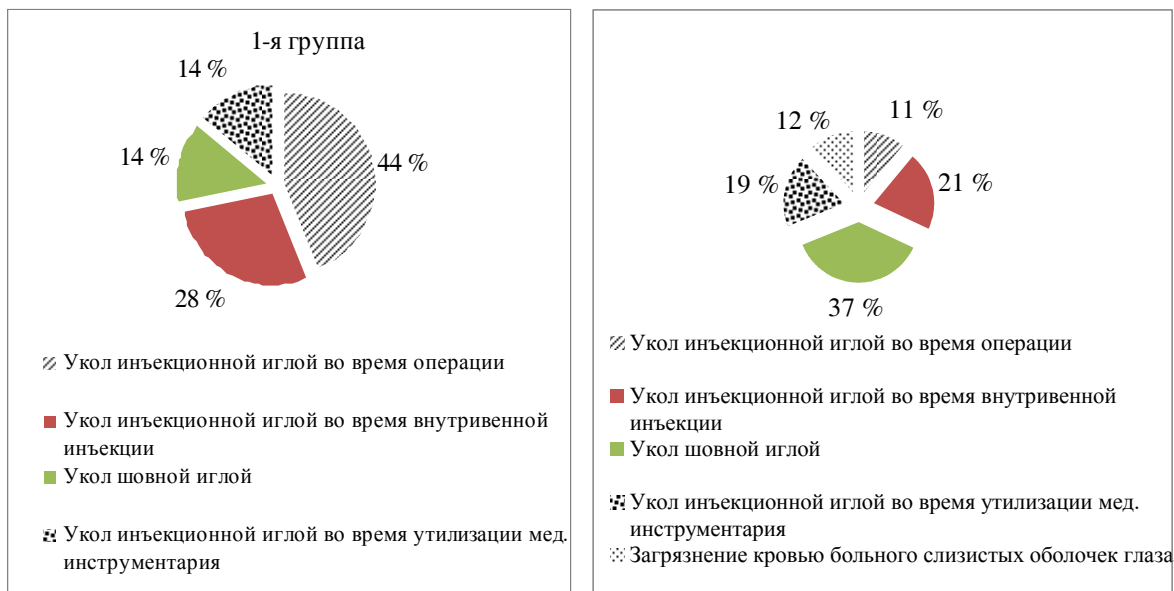


Рис. 1. Виды аварийных ситуаций у медицинских работников

Среди 2-й группы (25 человек), получавших три препарата – комбивир (зидовудин+ламивудин) в сочетании с калетрой, были 21 женщина и 4 мужчин, средний возраст которых составил 41,2 года (от 31 до 61 года). Пострадавшими медработниками были медицинские сестры, акушерки, а также врачи-хирурги, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи, проработавшие в среднем от 5 лет 3 месяцев до 42 лет (21 год 5 месяцев). АС наступили при проколе полым инструментом с поверхностным нарушением целостности кожных покровов пальцев и кистей рук во время утилизации использованных инъекционных игл (19 %), шовных игл (37 %) и загрязнении слизистых оболочек глаза (12 %), что свидетельствует о низкой степени риска заражения вирусом. Высокий риск инфицирования ВИЧ установлен в 32 % случаев АС при уколах инъекционными иглами во время операции (11 %) и после проведения внутривенных инъекций пациентам с ВИЧ-инфекцией (21 %). Таким образом, обе группы сопоставимы по риску инфицирования вирусом иммунодефицита человека.

В течение всего периода диспансерного наблюдения ни у кого из медицинских работников обеих групп не была выявлена ВИЧ-инфекция. При исследовании крови иммуноферментным методом (ИФА) антитела к ВИЧ не были обнаружены. Исследование показателей периферической крови у медработников обеих групп как перед, так и после проведения медикаментозной профилактики, не выявило каких-либо отклонений от нормы ($p > 0,05$). Уровни контролируемых биохимических показателей в сыворотке крови не зависели от схемы терапии и не отклонялись от нормальных значений после 4 недель терапии у медицинских работников обеих групп. Однако следует отметить статистически достоверное повышение уровня АСТ в 1,8 раза через 4 недели лечения

у медицинских работников из 2-й группы ($9,15 \pm 0,447$ и $34,04 \pm 1,812$, $p < 0,05$), получающих комбинированную терапию (рис. 2), и снижение уровня АЛТ у медработников первой группы, принимающих фосфазид ($11,31 \pm 1,341$ и $25,64 \pm 1,402$, $p < 0,05$) (рис. 3).

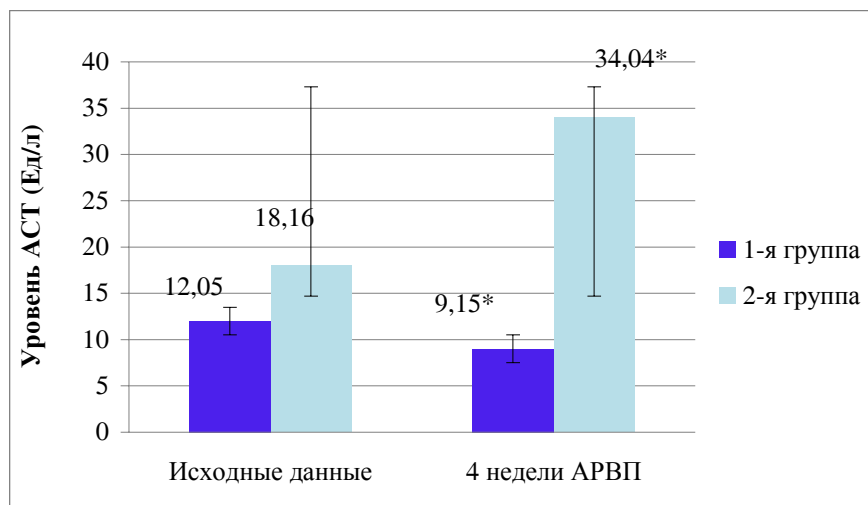


Рис. 2. Уровень АСТ при проведении АРТ у медицинских работников

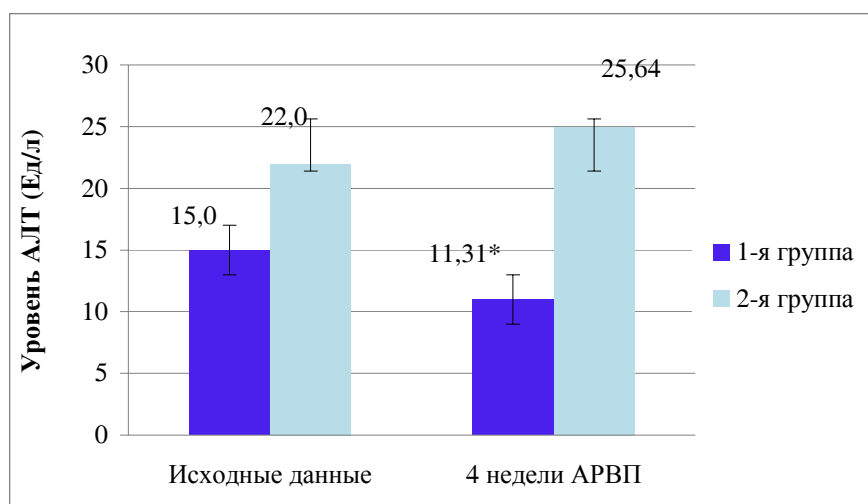


Рис. 3. Уровень АЛТ при проведении АРТ у медицинских работников

Несмотря на достоверность отклонения после окончания ХП, колебания показателей функциональных печеночных проб оставались в пределах нормы.

Таким образом, как у группы медицинских работников, получавших фосфазид в виде монотерапии, так и у пациентов, применявших комплексное лечение с включением комбивира (зидовудин+ламивудин) в сочетании с калетрой, не отмечалось статистически значимых отклонений от нормы в контрольных параметрах периферической крови и биохимическом анализе через 4 недели после лечения по сравнению с исходными показателями. Побочные клинические эффекты от препаратов, которые могли бы привести к их замене или к полному прекращению терапии, отсутствовали. В целом полученные данные свидетельствуют о терапевтической эффективности и безопасности применяемых схем.

Выводы

1. Отсутствие ВИЧ-1 у 100 % медицинских работников, имевших АС, свидетельствует о высокой эффективности применяемых схем химиопрофилактики.
2. Безопасность схем АРТ доказана отсутствием миелосупрессии и гепатотоксичности препаратов. Установленная тенденция к повышению уровня АСТ в 1,8 раза через 4 недели от начала терапии при использовании схемы комбивир+калетра делает более предпочтительной схему АРТ с применением фосфазида.

Список литературы

1. *Беляков Н.А., Бобкова М.Р., Виноградова А.Н.* и др. Вирус иммунодефицита человека. СПб., 2010. 752 с.
2. *Ванюков А.А., Городин В.Н., Зотов С.В.* и др. Анализ показаний к госпитализации ВИЧ-инфицированных в инфекционный стационар // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы науч.-практ. конф. СПб., 2006. С. 62–63.
3. *Нозокомиальная передача гемоконтактных инфекций.* М., 2007. 68 с.
4. *Венцель Р., Бревера Т., Бутцлер Ж-П.* Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Смоленск, 2003. 272 с.
5. *Храпунова И.А.* Состояние внутрибольничной инфекционной заболеваемости медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях Москвы // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. № 2. С. 20–23.
6. *Венцель Р.* Внутрибольничные инфекции. М., 2004. 840 с.
7. *Письмо МЗ РФ* от 22 марта 2013 г. № 14-1/10/2–2013.
8. *Cardo D.M.* A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure centers for disease control and prevention needles tick surveillance group / D.M. Cardo, D.N. Culver, C.A. Ciesielski et al. // The New England journal of medicine. 1997. Vol. 337 (21). P. 1485–1490.
9. *Tomkins S., Ncube F.* Occupational transmission of HIV. London: Health Protection Agency Centre for Infections, 2005. 40 p.
10. *Landovitz R.J., Currier J.S.* Postexposure Prophylaxis for HIV Infection // NEngl J Med. 2009. Vol. 361. P. 1768–1775. DOI: 10.1056/NEJMcsp0904189.
11. *Покровский В.В.* ВИЧ-инфекция и СПИД. М., 2006. 88 с.
12. *Сборник* нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний: методические рекомендации «Предупреждение заражения, в том числе медицинских работников, вирусом иммунодефицита человека на рабочем месте». М., 2007. Т. III. С. 109–125.
13. *Иванова Э.С., Воробьева Н.Н., Красноперова Н.Н., Мышкина О.К., Рысинская Т.К.* Профилактика профессионального заражения ВИЧ-инфекцией: материалы междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование». Сицилия (Палермо), 2007. С. 57–61.
14. *Галегов Г.А.* Никавир (фосфазид) – антиретровирусный препарат: антиВИЧ-активность, токсикология, фармакокинетика и некоторые перспективы клинического применения // Антибиотики и химиотерапия. 2004. № 49 (7). С. 3–8.
15. *Сизова Н.В., Губа З.В., Торопов С.Э., Захарова Н.Г., Рахманова А.Г.* Фосфазид – отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение // ВИЧ-инфекция и иммунология. 2012. № 4(2). 48 с.

16. *Об утверждении* порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации. Приказ МЗ СР РФ от 12.05.2010 № 346н.
17. *Постконтактная* профилактика ВИЧ-инфекции: клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. Женева, 2006. 37 с.
18. *Лобзин Ю.В.* Краткий справочник по терапии ВИЧ/СПИД. СПб., 2005. 144 с.
19. *Национальные* клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. М., 2014.
20. *Хальфин Р.А., Огрызко Е.В., Какорина Е.П., Мадьянова В.В.* Медицинская документация: учетные и отчетные формы: метод. пособие. М., 2013. С. 31–32.
21. *Сведения* о контингентах больных ВИЧ-инфекцией. Форма государственной статистической отчетности № 61. 2000–2013.