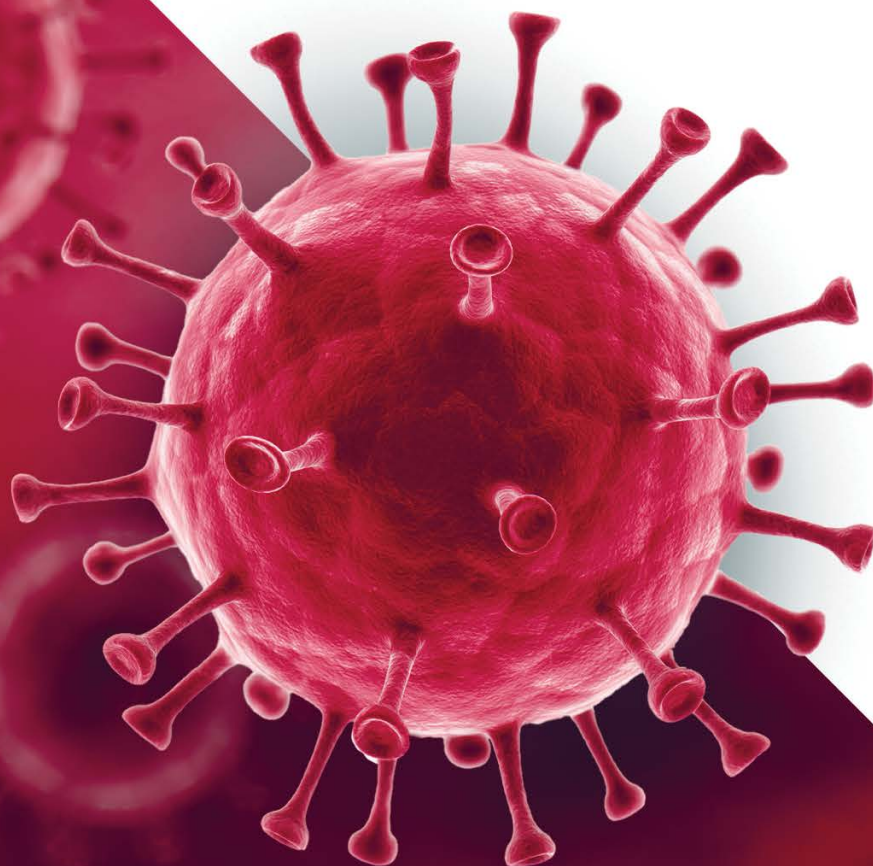




РАЗШИРЕНИ УКАЗАНИЯ ЗА ПОВЕДЕНИЕ
НА ЛЕКАРИ, РАБОТЕЩИ В
ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА МЕДИЦИНСКА
ПОМОЩ И НА АКУШЕР-ГИНЕКОЛОЗИ
ПРИ СРЕЩА С ХОРА, ЖИВЕЕЩИ С **HIV**



СЪДЪРЖАНИЕ

I ИМУНОПАТОГЕНЕЗА НА HIV ИНФЕКЦИЯТА

1. Иmunната система и вирусите
2. Особености на HIV
3. Начини на заразяване с HIV
4. Имунен отговор срещу HIV
5. HIV инфекцията като хронично заболяване.
Остаряване с HIV
6. Имунологичен мониторинг на пациентите с HIV:
съвременните предизвикателства
7. Ваксинапрофилактика на лица с HIV

II НАСОКИ В ИЗСЛЕДВАНЕТО ЗА HIV

1. Естествено развитие на HIV инфекцията
2. Местата за извършване на изследване за HIV
3. Кой трябва да се изследва за HIV
4. Кратка характеристика на тестовете за HIV
5. Време за поява на маркери за HIV инфекция.
Прозоречен период
6. Предтестово и следтестово консултиране

III КЛИНИЧНА КАРТИНА НА HIV/ СПИН

1. Периоди в протичане на HIV инфекцията
2. Клинична класификация на HIV инфекцията
3. СПИН индикаторни опортюнистични инфекции, неоплазми
и неврологични синдроми
- 3.1 Опортюнистични инфекции
- 3.2 Неоплазми
- 3.3 Неврологични увреждания при пациенти с HIV/СПИН
- 3.4 Синдром на отслабване
- 3.5 Клинично протичане на HIV инфекцията при новородени,
деца и пограстващи

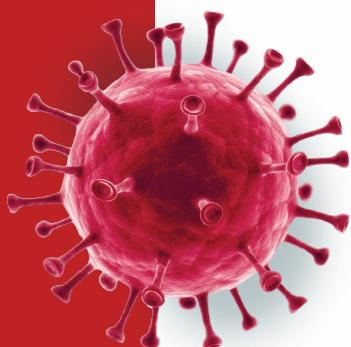
IV ТЕРАПИЯ НА ХЖНIV

1. Антиретровирусна терапия-лекарствени продукти
2. Антиретровирусна терапия – неблагоприятни ефекти
по класове лекарствени продукти
3. Стратегия 90-90-90 на ООН
4. Пътят за лечение за пациент, диагностициран с HIV
инфекция в България
5. Места за лечение на ХЖНIV в Р България
6. Диагностика и мониторинг на HIV инфекцията в Р. България

НІV ИНФЕКЦИЯТА ДНЕС

- Броят на всички диагностицирани случаи на НІV инфекция в България към края на 2024 г. надвишава 4500. През последните години се откриват между 250 и 300 нови лица с НІV инфекция, което е индикатор за продължаващото разпространение и присъствие на вируса сред населението.
- У нас най-голямо е разпространението сред някои уязвими групи от населението, изложени на повишен риск от инфекция, сред които: мъжете, които правят секс с мъже (МСМ) и употребяващите интравенозни наркотици (ИВН).
- Съвременната антиретровирусна терапия (АРТ) превърна инфекцията в хронично носителство и хората, живеещи с НІV (ХЖНІV), които се придържат към терапията, имат продължителност на живота, сравнима с общата популация. Хората, остаряващи с НІV, обаче, се отличават с по-висока честота на съпътстващи сърдечно-съдови, метаболитни, невро-дегенеративни, и злокачествени заболявания и в много по-голяма степен от своите връстници се нуждаят от комплексни здравни грижи.
- Важно е да се знае, че поддържането на неоткриваем вирусен товар с помощта на АРТ е не само шанс за възстановяване на имунната система на инфектирания, но означава нулев риск от разпространение на вируса в популацията.

В този контекст лекарите, работещи в извънболничната медицинска помощ и акушер-гинеколозите (АГ) имат важна роля, както за превенцията на предаването на НІV и елиминирането на инфекцията, така и за медицинските грижи за лицата, остаряващи с НІV.



ИМУНОПАТОГЕНЕЗА НА HIV ИНФЕКЦИЯТА

1. Имунната система и вирусите

Естественият имунитет обединява предварително формирани бариери (кожа, лигавици) и ефекторни механизми с широка специфичност, които се задействат незабавно или до няколко часа от инфекцията. Те предхождат и подготвят проявите на адаптивния имунитет.

Задължителен елемент на всеки имунен отговор е възпалението – съдово-ендокринна реакция, създаваща оптимални условия за индуциране на специфичния имунен отговор.

Механизмите на адаптивния имунитет са строго специфични, което осигурява ефикасно елиминиране на патогена при минимално засягане на собствени клетки и тъкани. Най-важната характеристика на адаптивния имунитет е **имунната памет**.

Вирусите са задължителни вътреклетъчни патогени, тъй като използват за размножаването си генетичния апарат на клетките на гостоприемника. Преживяването им зависи изцяло от способността да проникнат в съответните клетки-мишени и да останат там „невидими“ за имунната система.

Имунният отговор срещу вирусите протича в два етапа:

1. срещу свободни вирусни частици, преди навлизането им или след напускането на клетките-мишени. От този етап зависи дали инфекцията ще се развие и прояви клинично;
2. срещу собствените инфектирани клетки. Веднъж навлязъл в клетките-мишени, вирусът може да се елиминира единствено заедно с тях. Имунният отговор на този етап ограничава разпространението на вируса в организма и предотвратява развитието на тежко заболяване и усложнения.

Критични елементи на **вродения антивирусен имунитет** са **NK-клетките** (естествени клетки-убийци) и **интерфероните от I тип**. Фагоцитиращите клетки (моноцити, макрофаги, фоликуло-дендритни клетки) играят роля на **антиген-представящи клетки** (АПК), които преработват антигена във вид на разпознаваеми от Т-лимфоцитите къси пептиди и са свързващо звено между естествения и адаптивния имунен отговор.

Т-лимфоцитите са водещият елемент на адаптивния антивирусен имунитет.. Срещата със специфичния антиген е сигнал за активация, пролиферация и диференциация на Т-клетъчни клонове, чийто антиген-специфичен рецептор разпознава вирусните протеини, преработени до къси пептиди. **Задействането на Т-клетъчния имунен отговор изисква време** и е насочен срещу собствени инфектирани клетки.

В резултат на диференциацията от **наивните Т-лимфоцити** се образуват функционално компетентни **ефекторни** и дълго-живеещи **паметови** Т-клетки. Т-лимфоцитите включват две алтернативни субпопулации, експресиращи съответно молекулите CD4 и CD8.

CD8 Т-лимфоцитите се определят като цитотоксични, тъй като разполагат с механизми за директно унищожаване на инфектираните от вируса клетки-мишени: секречия на провъзпалителни цитокини (INF γ), експресия на апоптоза-индуциращи рецептори (CD95, FasL) и цитотоксини (гранзини и перфорин).

CD4 Т или Т-хелперните лимфоцити (Th) са ключовото звено на адаптивния имунен отговор. Те подпомагат диференциацията на наивните CD8 Т и В-лимфоцити, но имат и самостоятелни функции. В зависимост от условията на средата и вида на стимула, наивните CD4 Т се диференцират до ефектори, синтезиращи различен набор от цитокини. **Th1 CD4** секретират проинфламаторните **IFN γ , IL-2, TNF α , TNF β** и участват в цитотоксичните отговори срещу вътреклетъчни патогени, в т.ч. вируси. Успешният имунен отговор изисква и своевременно ограничаване на имунната активация. Т.нар. регулаторни **Т-лимфоцити (Treg) с инхибиращ ефект**, отговарят за обратната регулация на антиген-специфичните отговори. Не на последно място, CD4 Т лимфоцитите подпомагат диференциацията на паметови Т и В лимфоцити.

Докато се намира в свободно състояние в извънклетъчното пространство, вирусът активира и **В-лимфоцитите**. Секречията на вирус-неутрализиращи антитела може да предотврати разпространението на вируса в нови клетки и проникването му през лигавиците. Важна е ролята на неутрализиращите антитела с широка специфичност, блокиращи ефикасно широк набор от щамове на бързо мутиращите вируси като HIV.

2. Особенности на HIV

HIV-1 (human immunodeficiency virus) или вирусът на човешкия имунодефицит е изолиран за пръв път през 1983 (Barre-Sinoussi F, et al., 1983), а връзката му със СПИН е доказана една година по-късно (Gallo et al., 1984; Montagnier et al., 1984). Втори вариант, HIV-2, е открит през 1986 г. в Западна Африка (Clavel et al., 1986). HIV е едноверижен РНК вирус. Има външна обвивка, която съдържа две копия на едноверижна РНК заедно с няколко вирусни протеина. HIV се отнася към сем. ретровируси - обвити РНК-ови вируси, които с помощта на ензима обратна транскриптаза преписват своя геном до провирусна ДНК, която се интегрира в генома на гостоприемника и се размножава заедно с него. Репликацията на HIV започва, когато гликопротеинът 120 (gp120) на обвивката се свърже с CD4 рецепторите и един от двата хемокинови корцептори CCR5 или CXCR4, намиращи се на повърхността на част от лимфоцитите. Прикрепването улеснява сливането на вирусните и клетъчните мембрани по време на навлизането на вируса.

HIV има няколко особености, които сериозно затрудняват имунната система. Повърхностният гликопротеин **gp 120 се свързва специфично с молекулата CD4**, експресирана предимно от CD4 Т клетките и по-слабо - от основните АПК: моноцити, макрофаги, фоликуларно-гендритни клетки. Навлизането на HIV в клетките-мишени се подпомага от допълнителни молекули, сред които най-голямо значение имат двата хемокинови рецептора, CCR5 и CXCR4. При 1-2% от хората липсва CCR5 ген, което води до почти пълна невъзприемчивост към инфекция с HIV по полов път. HIV инфектира лимфоидни клетки на мозъка, гениталния тракт, сърцето и бъбреците, причинявайки заболяване в съответните органи.

Активационният статус на CD4 Т лимфоцитите има съществено значение за успешната репликация на вируса. За разлика от наивните, активираните CD4 Т клетки транскрибират ДНК и поддържат ефикасно HIV инфекцията.

Следователно **HIV атакува директно и уврежда трайно имунната система, като инфектира или унищожава нейните ключови елементи**, образувайки много бързо латентен пул от не активирани, невидими за имунната система, инфектирани клетки.

Както и останалите ретровируси, HIV се характеризира с **интензивна репликация** (10^9 нови вирусни частици/ген) и **висок процент на спонтанните мутации** (1–10 грешки на репликативен цикъл), особено в областта на кодираната от вируса обратна транскриптаза. На практика това означава непрекъснато образуване на вирусни квази-видове и селектиране на т.нар. „ескаре“ мутации – варианти, които не се разпознават ефективно от имунните клетки. Допълнителна особеност на HIV е свойството на обвиващия протеин Env „да крие“ уязвимите си региони от потенциалните неутрализиращи антитела на гостоприемника.

3. Начини на заразяване с HIV

HIV се предава директно от човек на човек. Разсъждавайки върху вероятния път на заразяване, трябва да се има предвид, че:

- HIV се съдържа във всички телесни течности, но в различна концентрация.
- За да предизвика заразяване, вирусът трябва да се размножава активно и да е в достатъчно количество.

HIV достига **най-висока концентрация в кръвта, семенната течност, вагиналните секрети и кърмата**. Концентрацията му в други телесни течности (слюнка, пот, слъзи) е толкова ниска, че не е възможно да се осъществи инфектиране. На практика реален риск съществува само при сексуален контакт със заразени лица или при контакт с тяхна кръв и тъкани. **Обикновените социални контакти с HIV-инфектирани хора не крият никакъв риск.**

Възможните пътища на заразяване са:

- **Сексуален**, при незащитен (без презерватив) анален, вагинален и орален секс.
- **Парентерален** - чрез замърсени игли, спринцовки (медицински работници, инжекционно употребяващите наркотици) и други инструменти, използвани за не медицински операции (татуиране, пиярсинг и др.), при преливане на заразена кръв, кръвни компоненти или при трансплантация на орган от инфектиран донор.
- **Вертикален (от майка на дете)**, като може да настъпи по време на бременността, в хода на раждането или при кърмене.

NB! Описаните механизми не водят до инфекция в 100% от случаите! Рискът зависи пряко от количеството на инфектираната телесна течност и концентрацията на вируса в нея, но също така – от възприемчивостта и имунния отговор на реципиента. Относителният риск от инфекция при различните начини на предаване е сравнен в Таблица 1.

Редица **допълнителни фактори увеличават този риск.**

- незащитен секс;
- съпътстващи сексуално-предавани инфекции (СПИ): сифилис, гонорея, херпес, хламидия, бактериална вагиноза; СПИ могат да служат като индикатори както за скорошно, така и за минало рисково поведение.
- нарушена цялост на вагиналната/аналната лигавица;
- възрастови особености на влагалищния епител - младите момичета са особено уязвими;
- употреба на алкохол и психотропни средства по време на секс;
- липса на контрол върху кръвните продукти, органите за трансплантация и други процедури, нарушаващи целостта на кожата и лигавиците;
- не спазване на правилата за работа с кръв, кръвни продукти и други биологични течности от медицинския персонал.

Таблица 1. Относителен риск от инфекция при различните начини на предаване.

https://stacks.cdc.gov/view/cdc/59838?utm_source=chatgpt.com

Тип контакт	Риск (%)
Кръвопреливане на заразена кръв	90
Споделяне на игли по време на инжекционна употреба на наркотици	0.63
Анален полов акт – пасивен партньор (за 10 000 контакта)	1.4
Анален полов контакт - активен партньор (за 10 000 контакта)	0.62 (0.11)
Вагинален полов акт - жена	0.08
Вагинален полов акт – мъж	0.04
Орален секс	Описани отделни случаи
Вертикално предаване*	10 - 70
Инструменти, замърсени с инфектирана кръв	0.25

*25% до 40% по време на бременността, 60% - 70% по време на раждането и 10 - 15% - в процеса на кърмене.

Важно е да се знае:

- Независимо от високия риск от предаване на HIV от бременната/родилката на нейното бебе, прилагането на АРТ на майката по време на бременността, раждането и след раждането, заедно с допълнителни интервенции като стартиране на профилактична терапия на новороденото и избягване на кърменето, намалява този риск до по-малко от 5%.
- HIV не се предава при битови контакти като ръкостискане, презгръдка, целувка, използване на общи прибори за хранене и пиене, обществени бани, тоалетни и басейни, използване на общи грехи и спално бельо и от кръвосмучещи насекоми.
- HIV не е устойчив извън организма, в условия на физични и химични въздействия. Инактивира се от всички дезинфектанти, които притежават разрешение за употреба.
- Неоткриваем = Непредаваем (H=H) - Undetectable = Untransmittable (U=U)

Това означава, че човек, живеещ с HIV, който е на лечение и поддържа неоткриваем вирусен товар, не може да зарази своите партньори: нулев риск от предаване на HIV на своите сексуални партньори. H=H е основна стратегия за превенция на HIV и за намаляване на стигмата към ХЖНВ [<https://www.cdc.gov/global-hiv-tb/php/our-approach/undetectable-untransmittable.html>].

4. Имуnen отговор срещу HIV

HIV се свързва и прониква в клетките на гостоприемника чрез CD4 молекулите и някои хемокинови рецептори. След прикрепването, вирусната РНК и няколко HIV-кодиращи ензима се освобождават в клетката-гостоприемник. Вирусната репликация изисква обратната транскриптаза (РНК-зависима ДНК полимераза) да копира HIV РНК, произвеждайки провирусна ДНК; този механизъм на копиране е податлив на грешки, което води до чести мутации и по този начин възникват нови HIV генотипове. Тези мутации улесняват поддържането на инфекцията, тъй като могат да се изплъзват от контрола от имунната система на гостоприемника и от антиретровирусната терапия (АРТ).

Провирусната ДНК се интегрира в ДНК на гостоприемника с помощта на интегразата, груг ензим на вируса. С всяко клетъчно делене интегрираната провирусна ДНК се удвоява. Впоследствие провирусната HIV ДНК може да бъде транскрибирана и преведена във вирусни протеини като гликопротеините на обвивката gp41 и gp120. HIV протеините се сглобяват във вириони от вътрешната страна на мембраната на клетката гостоприемник и се отделят от клетъчната повърхност, обвити в модифицирана мембрана на човешката клетка. Една клетка-гостоприемник може да произведе хиляди вириони. Друг HIV ензим, протеаза, разцепва вирусните протеини и превръща незрелия вирион в зрял, инфекциозен вирион.

Инфектираните CD4+ лимфоцити произвеждат над 98% от плазмените HIV вириони. При умерена до тежка HIV инфекция ежедневно се създават около 10^8 до 10^9 вириони, които атакуват нови активирани клетки, експресиращи CD4 рецептор.

През първите няколко седмици от първичната инфекция имунната система реагира срещу HIV с хуморален и клетъчен имуnen отговор. Появата на HIV-специфични антитела (сероконверсия), CD4 и CD8 Т лимфоцити е добре известен факт, като антителата са основа за разработването на бързи и потвърдителни диагностични тестове. За съжаление, обаче, в над 95% от случаите **HIV-специфичният имуnen отговор е неефективен.**

Антителата срещу HIV обикновено се откриват в рамките на няколко седмици след първичната инфекция, но не успяват я да контролират. Основна причина е бързото възникване на мутирали форми, които се изплъзват от контрола на първичните HIV-специфични антитела.

Клетъчно-медиацият имунитет е по-важният механизъм за контролиране на високите нива на вiremия и разпространението на вируса в организма. Но сериозното засягане на CD4 T лимфоцитната популация в първите дни след инфекцията, както и бързата мутация на вирусните антигени нарушава протективния имунен отговор и контрола на HIV при почти всички, с изключение на съвсем малък процент от пациентите.

В отсъствие на лечение нивата на HIV вируси в плазмата се стабилизира след около 6 месеца на ниво, което варира в широки граници (средно 30 000 - 100 000 копия вирусна РНК /mL). Колкото по-високо е това ниво, толкова по-бързо броят на CD4 достига стойности, при които се проявява имунният дефицит (< 200/μL). Без лечение рискът от прогресиране до краен стадий на HIV е около 1% - 2% на година през първите 2 - 3 години след инфекцията и около 5% - 6% на година след това. Крайният стадий на HIV инфекция е практически неизбежен при отсъствие на антиретровирусна терапия.

5. HIV инфекцията като хронично заболяване. Остаряване с HIV.

5.1 Изчерпване на CD4+ T лимфоцитите

Изчерпването на CD4+ T лимфоцити настъпва по няколко механизма:

- Директен цитотоксичен ефект от репликацията на HIV
- HIV- специфична цитотоксичност: реакцията на Т-лимфоцитите на гостоприемника срещу заразените клетки
- Нарушено производството на лимфоцити, в резултат на увреждане на тимуса от HIV.

Инфектираните CD4 T лимфоцити имат време на полуживот около 2 дни, което е много по-кратко от това на неинфектираните CD4 T клетки. Степента на унищожаване на CD4 T лимфоцити корелира с плазменото ниво на HIV. По време на първичната инфекция нивата на HIV са най-високи (> 10⁶ копия/mL) и броят на CD4 клетките спада бързо. Нормалният брой на CD4 T клетки е около 750/μL, а клетъчният имунитет действа, ако броят им е най-малко 350/μL. Под този брой започват първите клинични прояви на инфекцията, а при абсолютен брой (АБ) на CD4 под 200/μL настъпва реактивиране на латентни инфекции и инфектиране от опортюнистични патогени. Още през първите 5-7 дни след инфекция, настъпила през лигавицата на дебелото черво, вирусът достига около 60% от Т лимфоцитите в интестиналната лимфна тъкан и разрушава над 80% от паметовите CD4, които се намират там. Тези загуби никога не се възстановяват напълно, дори и при своевременно започната АРТ.

5.2 HIV-свързана хронична имунна активация

Директното унищожаване на CD4 T-клетки, независимо от мащабите и скоростта, с които настъпва, не обяснява задоволително нито изчерпването на CD4 популацията, нито нарушенията, които засягат всички етапи и елементи на имунния отговор

В хроничната фаза на HIV-инфекцията. Повечето CD4 T-клетки, които претърпяват апоптоза, всъщност не са инфектирани с HIV, причината е неспецифичната имунна активация „по съседство“. Хроничната активация засяга всички нива и елементи на имунния отговор. Нейни прояви са ускорената пролиферация („оборот“) на Т-лимфоцити, моноцити и NK клетки, високите нива на CD4 и CD8 T-клетъчна апоптоза, както и поликлонална В-клетъчна активация с хипергаммаглобулинемия. Въпреки, че се открива връзка между имунната активация и нивото на HIV вирусния товар, имунната активация е по-значимият прогностичен показател.

Протеините на HIV имат директен стимулиращ ефект върху имунните клетки, без непременно да ги инфектират. Свързването на gp120 със CD4 и останалите ко-рецептори води до продукция на проинфламаторни цитокини като TNF- α , които от своя страна стимулират вирусната репликация. Вирусните протеини Nef и Vpr предизвикват свръхактивация на моноцитите и макрофагите и по този начин „заблуждават“ имунната система, като предизвикват порочен кръг от продължаваща секреция на TNF α и постоянно възпаление, благоприятстващо вирусната репликация.

В условия извън инфекция здравата чревна лигавица осигурява абсорбцията на вода и хранителни вещества, но не допуска транслокация на микроорганизми и техните продукти. По време на острата HIV-инфекция настъпват апоптоза и дисфункция на ентероцитите, нарушаване на репаративните процеси в мукозата, както и изчерпване на CD4 T клетките. **Нарушеният интегритет на чревната мукоза** води до мобилизация на микробни продукти като LPS, sCD14 и EndoCAB. Повишените плазмени нива на LPS при лица с хронична HIV инфекция корелират с имунната активация, както и с нивото на IFN- α , вероятно стимулиран от някои елементи на интестиналната флора.

Ко-инфекциите и опортюнистичните инфекции са обичайни в условията на не лекувана HIV инфекция и допринасят за имунната активация. Има доказателства, че туберкулозната инфекция, както и инфекцията с HCV (Хепатит С) стимулират репликацията на HIV. И така, вроденият имунен отговор слага начало на имунната активация, но адаптивният имунитет я поддържа и на свой ред бива засегнат от нея. Посредством имунната активация HIV създава нови мишени за инфектиране и осигурява разпространението си. По този начин имунната активация се явява едновременно резултат и причина за имунния дефицит.

Съвременната АРТ ограничава репликацията на HIV под границата на детекция с рутинни методи, но не може да постигне нито ерадикация на вируса, нито – оптимално възстановяване на имунната система. Прекъсването на терапията неминуемо води до рецидив на вiremията в рамките на няколко седмици. Основната причина е, че вирусът е уязвим за ефектите на АРТ само по време на делене; **инфектираните клетки, които не са в активно състояние образуват т.нар. латентен вирусен резервоар (ЛВР).** Този резервоар се установява рано по време на инфекцията, предимно в чревната лигавица, което е и основание за възможно най-ранно стартиране на терапията. Ранната АРТ ограничава размерите на резервоара, но не предотвратява възникването му. Наличието на латентни вирусни резервоари налага непрекъснато и практически доживотно приемане на терапията. Основен резервоар са паметовите CD4 T, преминали от състояние на активация в покой. Дългото време на полуживот

на паметовите клетки (около 44 месеца), обуславя персистирането на вируса. При такъв полуживот на резервоара, времето за пълно изчистване с помощта на АРТ се изчислява на 73 години, което е практически невъзможно. Латентно инфектирани и неактивирани CD4 T се откриват в повечето вторични лимфни органи, както и в не-лимфна тъкан. Макрофагите персистират в трудно достъпни места като централната нервна система (ЦНС) и чревната лигавица и също допринасят за поддържане на инфекцията. В зависимост от мястото на интегриране на вирусния геном, не са изключени отделни случаи на свърхбърза клонална експанзия. На дневен ред е разработването на достъпни методи, които да определят с достатъчна специфичност и чувствителност интактния, компетентен за репликация провирус, както и надеждни биомаркери за количествена оценка на ЛВР и прогнозиране на времето до рецидив при спиране на АРТ.

5.3 Отпадане на имунната хомеостаза в условия на хронична активация

И така, изчерпването на CD4 T-клетките е резултат от директния цитопатичен ефект на HIV, вирус-индуцираната апоптоза и феноменът „имунологично остаряване“, свързан с персистиращата активация. От своя страна, лимфопенията е допълнителен сигнал за T-клетъчна активация и пролиферация, а наличието на активирани CD4 T лимфоцити, независимо от стимула, е от водещо значение за репликацията на HIV. По този начин се оформя порочен кръг, в който имунната активация, вирусната активация и изчерпването на CD4 клетки се потенцират взаимно.

Прогресивната загуба на CD4 T-клетки е свързана и със засягането на тимуса от инфекцията, а имунологичното възстановяване на фона на АРТ зависи от тимусната функция. При над една трета от пациентите с имунологичен успех от АРТ наивните CD4 T клетки не се възстановяват. CD4 T лимфоцитите експресират маркери, отразяващи ускорен оборот, стареене и повишена чувствителност към апоптоза.

Изтощаването на вирус-специфични CD4 и CD8 T клонове е не по-малко значим патогенен ефект на HIV. Хроничната имунна активация генерира пул от бързо пролифериращи CD4 и CD8 клонове, претърпяващи терминална диференциация и склонни към апоптоза. Персистиращата виремия възпрепятства формирането на стабилен T-клетъчен централно-паметов пул.

Продължителното стимулиране води до допълнителна диференциация на ефекторни T клетки, но те са с ограничена функционалност, синтезират INF γ , но не и IL-2 или TNF α , отличават се с ниска експресия на перфорин и силно намален пролиферативен потенциал. При HIV+ пациенти с нисък CD4 абсолютен брой се засягат и CD8 T отговорите към не-HIV вируси. Паметовите CD8 лимфоцити, диференцирани в отсъствие на CD4+ T помощ, имат намалена преживяемост и способност за осъществяване на вторичен отговор.

Апоптозата е физиологичен механизъм за обратна регулация на всеки имунен отговор. По този начин се ограничават неспецифичните цитопатични ефекти и се предотвратява изтощаването на активираните клонове. В условията на хронична HIV инфекция, обаче, възникват условия както за разпространяване на имунната активация „по съседство“, така и за индуциране на апоптозата на неинфектирани клетки.

Феноменът "имунологично изтощаване" на клетъчно ниво включва промени в експресията на гените за инхибиращи рецептори, прояви на метаболитна и биоенергийна недостатъчност, както и дефекти в узряването и диференциацията. На системно ниво изграят роля Трег, както и растежни фактори и цитокини с инхибиращ ефект като IL-10 и TGF- β . Експанзията на Трег е общ феномен за хроничните инфекции с различна етиология. Теоретично, в условия на хронична инфекция Трег могат да имат както благоприятен ефект – ограничаване на неспецифичното имунно възпаление, така и неблагоприятно въздействие – потискане на ефикасния антиген-специфичен отговор. Изходът от инфекцията зависи до голяма степен от баланса Трег /Т ефекторен отговор/ имунна активация.

6. Имунологичен мониторинг на пациентите с HIV: съвременните предизвикателства

Имунологичният мониторинг (оценката на състоянието на имунната система) е неразделна част от комплексните грижи за пациента с HIV-инфекция. Състои се във високо-специализирани изследвания на проби от периферна кръв, които изискват съответно оборудване и компетентност на диагностичното звено. В повечето случаи се използва методът имунофенотипизация посредством флуоцитометрия.

Като се има предвид, че CD4 Т лимфоцитите са основната мишена на вируса, абсолютният брой на CD4 Т клетки в периферната кръв **(CD4АБ) е класическият сурозамен маркер**, използван в продължение на десетилетия **за оценка на степента на имуноен дефицит, избор на момента за започване на АРТ и проследяване на ефекта от нея**. Той е достъпен за определяне и корелира добре с клиничните прояви на имунния дефицит и риска от опортюнистични инфекции.

При всяко изследване се определят няколко основни параметъра на клетъчния имунитет: общ брой лимфоцити, общ брой и % Т-лимфоцити, общ брой и % CD4 Т-лимфоцити, общ брой и % CD8 Т-лимфоцити, съотношение CD4/CD8 (Таблица 2).

Таблица 2. Референтни стойности на лимфоцитни субпопулации, използвани при имунологичния мониторинг на HIV инфекцията

Субпопулация	Фенотип	% от лимфоцити		Абсолютен брой клетки/ μ l	
		Норма (17 - 70 год.)		Норма (17 - 70 год.)	
		средно	p5 - p95	средно	p5 - p95
Лимфоцити				1.8	1.0 - 2.8
Общи Т клетки	CD3+	72	59 - 85	1.2	0.7 - 2.5
Т-хелперни	CD3+CD4+	44	28 - 60	0.7	0.4 - 1.6
Т-супресорно-цитотоксични	CD3+CD8+	24	11 - 38	0.4	0.2 - 1.1
Индекс	CD4/CD8	1.90	0.9 - 3.6		

Честотата на изследванията се определя съобразно актуалното ръководство на Европейското дружество по СПИН, EACS (<https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>) и действащите нормативни документи на МЗ (Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ инфекция РД-01-201/1.07.2018). Първото определяне на CD4АБ се извършва при поставяне на диагностиката, като най-удобно е това да стане с втората проба, изискана от Националната референтна потвърдителна лаборатория по HIV (НРПЛА по HIV)-НЦЗПБ за потвърждаване на реактивния резултат. Ако по някаква причина този момент е пропуснат, имунологично изследване се прави задължително при регистриране в специализираните отделения или сектори в страната, преди стартиране на АРТ. То служи за:

- Ориентация за даването на инфекцията и степента на имунен дефицит, съответно - рисковете за пациента.
- Независимо, че започването на АРТ вече не се определя от CD4АБ, изследването играе психологическа роля за мотивиране на пациента.

В някои случаи (нисък CD4АБ или бременност), започването на терапия е спешно. В други случаи наличието на определени опортюнистични инфекции може да наложи отлагане на АРТ.

Много редки са случаите на т.нар. HIV – контролори, лица които контролират вирусната репликация без помощта на АРТ (с висок CD4АБ и HIV-VL < 200 копия/mL). Дори и в тези случаи АРТ може да има благоприятни ефекти – допълнително повишаване на CD4АБ, потискане на имунното възпаление, по-нисък риск от клинични прояви и предотвратяване на предаването на инфекцията.

Имунологичният мониторинг на пациентите, които получават АРТ обикновено се извършва на всеки 3-6 месеца. След достатъчно продължителна (>12 месеца) и успешна терапия (недоловим HIV вирусен товар и CD4АБ > 350 клетки/ μ L) се допуска изследването да се извършва веднъж годишно.

Новата стратегия за незабавно стартиране на АРТ, независимо от степента на имунен дефицит, за пръв път постави под въпрос необходимостта от определяне на CD4АБ. Все повече данни сочат, че пациентите със сравним изходен CD4АБ имат напълно различен отговор към терапията и, съответно - дългосрочна прогноза. При това потиснатият HIV вирусен товар не винаги корелира с добър имунологичен отговор. Един от най-достъпните и чувствителни параметри е инверсията на **съотношението CD4/CD8**. Стойност <1.0 отразява активен CD8 ефекторен отговор и съответно - имунна активация, включително на фона на нарастващ CD4АБ. Същевременно, нормализирането на CD4/CD8 индекса е изключително трудно, в т.ч. при пациентите, започнали своевременно АРТ. Забавеното възстановяване на CD4/CD8 корелира с възрастта на пациентите, както и с повишена честота на „сенилен“ Т клетъчен фенотип, дисбаланс на субпопулациите, по-високи нива на активация на вродения и адаптивен имунитет. CD4/CD8 е особено интригуващ във фазата на контролирана HIV инфекция, отвъд невидимия HIV вирусен товар, когато може да корелира с неспецифично имунно възпаление, репликативно остаряване и повишен риск от не-HIV свързани усложнения при по-възрастни пациенти. Съгласно EACS Guidelines 2023, съотношението CD4/CD8 е по-значим прогностичен маркер за тежки усложнения от CD4АБ и изследването му е препоръчително.

Предвид значителните генонощни вариации на абсолютния брой на лимфоцитните популации в периферната кръв, както и на големия брой фактори, които биха могли да ги повлияят значимо, имунологичният мониторинг е препоръчително да се извършва в една и съща лаборатория, като пробата се взема по едно и също време на генонощето, за предпочитане сутрин преди 10 ч. При всички случаи, интерпретацията на резултатите от имунологичния мониторинг следва да се извършва от наблюдаващия специалист, със съдействието на клиничния имунолог, извършил изследването. Интерпретацията се прави в контекста на предходните изследвания, терапевтичния режим и продължителността на прилагането му и клиничното състояние, в т.ч. придружаващи инфекциозни и неинфекциозни заболявания. Не се препоръчва смяна на лабораторията, освен при неизбежни обстоятелства, и особено – извършване на изследването по желание на пациента в извънболнична неспециализирана лаборатория.

Постоянната нискостепенна имунна активация на фона на АРТ поставя въпроса за ревизиране на параметрите за рутинен имунологичен мониторинг и адаптирането им към променящия се профил на HIV-позитивната популация: нарастваща средна възраст и зачестяване на възрасто-обусловени дегенеративни заболявания.

Голям брой проучвания, в т.ч. с българско участие, предлагат фенотипни и функционални параметри с потенциал на информативни прогностични маркери. Количествената експресия на CD38 от CD8 T корелира отлично с HIV вирусния товар, експресията на CD160 от CD8 T е свързана с висока активност на HIV-специфичните CD8 T лимфоцити и по-успешен отговор към АРТ, нарастването на CD39+Treg е независим предиктор за прогресия към СПИН, нивото на плазмен IL-6 корелира с остатъчната HIV репликация при АРТ-контролирани пациенти. В контекста на ускореното имунно остаряване на дълго и успешно лекувани пациенти се оформя нова група от методи за оценка на метаболизма на CD4 и CD8 T лимфоцитите, посредством изследване на митохондриалните им характеристики и различните вътреклетъчни антиоксидативни системи. Количественото определяне на uРНК на гени, свързани с имунната активация е нов чувствителен метод за ранно прогнозиране на вирусна реактивация и необходимост от преоценка на терапевтичните стратегии.

Звената, извършващи имунологичен мониторинг на пациенти с HIV в България са:

- Национална референтна лаборатория по имунология,
Национален център по заразни и паразитни болести, София
https://www.ncipd.org/index.php?option=com_k2&view=item&layout=item&id=86&Itemid=1094&lang=bg
- Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ Св. Георги, Пловдив
<https://www.unihosp.com/kliniki/laboratoriya-po-klinichna-imunologiya/>
- Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ Д-р Георги Странски, Плевен
<http://umbalpleven.com/struktura/laboratorii/laboratoriya-po-klinichna-imunologiya/>
- Клинична лаборатория, УМБАЛ Проф. Д-р Стоян Киркович, Стара Загора
<https://umbal-kirkovich.bg/>
- Лаборатория по клинична имунология УМБАЛ Св. Марина, Варна
<https://www.svetamarina.com/index.php?go=c&id=9>

7. Ваксинапрофилактика на лица с HIV

Имунизациите при лица с HIV са особено важен компонент от грижите за тях. Иммунната недостатъчност, в резултат на HIV, намалява имунната защита срещу ваксинапредотвратими заболявания и поставя лицата с HIV в повишен риск от заразяване и тежко боледуване. От друга страна тя може да е причината и за недостатъчно силен или по-краткотраен имунен отговор след ваксинация. Инактивираните ваксини обикновено се считат за безопасни.

Препоръчва се прилагането на инактивирани ваксини срещу хепатит А, хепатит Б, сезонен грип, менингококи, пневмококи, коронавирусна инфекция.

Живите, атенюирани ваксини са противопоказани за пациенти със СПИН, симптоматична HIV инфекция или лица с HIV с брой CD4 <200 клетки/mm³, поради риска от тежки реакции при имуносупресирани лица.

При деца с HIV, живи вирусни ваксини са противопоказани съответно:

- под 12-месечна възраст: при CD4+ T < 25%;
- между 12- и 35-месечна възраст: при CD4+ T < 20%;
- между 36- и 59-месечна възраст: при CD4+ T < 15%

Препоръчително е членовете на семействата/домакинствата/ на лица с HIV и техните близки контактни да бъдат ваксинирани с всички подходящи за възрастта им ваксини, включително ежегодна грипна ваксина, за да се намали риска за лицата с HIV от ваксинапредотвратими заболявания. С особено внимание следва да се прилагат живи вирусни ваксини на близки контактни и членове от семейството/домакинството, поради вероятността от предаването на ваксинален вирус (рядко).

Всички имунизации се извършват съгласно Наредба № 15 за имунизациите в Република България.

НАСОКИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕТО ЗА HIV

1. Първично изследване за HIV



Отрицателен резултат

Провери за прозоречен период



1.1. Реактивен резултат от първично изследване с Бърз тест.

Уведомете изследваното лице, че резултатите от бързите тестове не са окончателни – те може да са фалшиво реактивни или да са индикация за действителна инфекция, затова трябва да се извърши потвърдително изследване в НРПЛ по HIV.

Вземете венозна кръв в три вакутейнера, един с ЕДТА (лилава капачка), един с активатор на съсирването за серум (жълта или червена капачка) и един с хепарин (зелена капачка), всички вакутейнери се етикетират като **първа кръвна проба и с имената на пациента**. Пробите се транспортират бързо с куриер. Минимална придружаваща информация: три имена, ЕГН и адрес по ЛК, а при анонимно изследване – ког. Име и телефон на лекаря, който изпраща пробата. Ако не е възможно да се вземе венозна кръв на място, насочете пациента към РЗИ / КАБКИС или НРПЛ по HIV.

1.2. Реактивен резултат от първично изследване с лабораторен тест.

Изпратете остатъка от пробата, която е показала реактивен резултат и придружаващата информация за изследваното лице в НРПЛ по HIV.

Ако пациентът е научил за реактивния резултат, уведомете го, че резултатите от първичните изследвания не са окончателни, те може да са фалшиво реактивни или да са индикация за действителна инфекция, затова трябва да се извърши потвърдително изследване в НРПЛ по HIV. Пробите се транспортират бързо с куриер. Придружаваща информация: Три имена, ЕГН и адрес по ЛК, а при анонимно изследване – ког. Име и телефон на лекаря, който изпраща пробата.

2. Потвърдително изследване в НРПЛ по HIV на първата кръвна проба

2.1. Ако резултатите от НРПЛ по HIV са **отрицателни** се приема, че лицето не е инфектирано с ХИВ, ако не е в прозоречен период.

2.2. Ако резултатите от НРПЛ по HIV са **положителни** се налага да се извършат повторни изследвания с нова проба (**втора кръвна проба** взета с нова венепункция). Пробите се взимат както е посочено в т. 1.1. и всички вакутейнери се етикетират като **втора кръвна проба с имената на пациента**. Заедно с втората кръвна проба се попълват и **приложенията от Наредба 47**. Включва се име и телефон на лекаря, който изпраща пробата.

3. Потвърдително изследване в НРПЛ по HIV на втората кръвна проба

3.1. Изследване на втора кръвна проба в НРПЛ по HIV. Втората кръвна проба се взима от лекаря назначил първото изследване или както в точка 1.1.

3.2. Ако резултатите от НРПЛ по HIV са **неопределени**, се извършват допълнителни изследвания с нови кръвни проби след няколко седмици (по инструкции от НРПЛ по HIV).

3.3. Ако резултатите от НРПЛ по HIV и на втората проба са **положителни** се издава Протокол, че лицето е инфектирано с ХИВ. При спазване на конфиденциалност протоколът се дава на лицето и се насочва за терапия. Обяснете ползата от терапията и приканете лицето да мотивира своите партньори да се изследват за ХИВ (вж. следтестово консултиране).

1. Естествено развитие на HIV инфекцията

Без лечение, HIV инфекцията води до увреждане на имунната система, СПИН и летален изход. След заразяване с HIV има начален период на вiremия с висок вирусен товар и имуносупресия с намаляване броя на CD4 лимфоцитите. След това се развива имунен отговор, който частично може да контролира вирусната репликация, но не е в състояние да елиминира HIV от организма.

След инфектиране с HIV, по време на периода на сероконверсия повечето хора може да имат симптоми на заболяване подобно на мононуклеоза, характеризиращо се с треска, фарингит, лимфаденопатия, обрив, инфекциозна спленомегалия и асептичен менингит. Някои лица нямат или имат слабо проявени симптоми. Тъй като имунната система развива своя антивирусен отговор, най-често симптомите на остра HIV инфекция изчезват и това води до намаляване на вирусния товар. В същото време броят на CD4 клетките се увеличават и заболяването навлиза във фаза на клинична латентност, въпреки че продължават много високи нива на репликация, особено в лимфоидната тъкан.

Нивата на вирусния товар в плазмата се стабилизират на индивидуално за всеки човек ниво, което е известно като вирусологична отправна точка или „set point“. От нея зависи колко време ще продължи постепенното намаляване на броя на CD4 клетките в отсъствие на терапия. Стартирането на ART намалява вирусния товар и може да обърне тенденцията за намаляване на CD4 клетките. Ранното започване на лечение има много предимства, то може да помогне за запазване на броя на CD4 клетките на лицето и да намали размера на латентния пул от HIV-инфектирани CD4 клетки чрез намаляване на броя на заразените клетки.

Ако инфекцията не се лекува, може да прогресира до клиничната форма на СПИН. Това е критичен етап, характеризиращ се с появата на опортюнистични инфекции или специфични злокачествени заболявания. Тази прогресия обикновено настъпва няколко години след първоначалната HIV инфекция. При такова развитие броят на CD4 клетките на инфектирания намалява до под 200 клетки на микролитър, което води до тежък имунен дефицит (вижте Фигура 1).



Фигура 1. Естествен ход на HIV инфекцията. Обратна зависимост между броя копия HIV РНК (вирусен товар) и броя на CD4 T клетки при средностатистически ход на развитие на нелекувана HIV инфекция; продължителността на заболяването при всеки отделен индивид може да варира значително. Адаптирано от https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv-timecourse_copy.svg

2. Местата, в които се извършва изследване за HIV

Всяко лице може да получи безплатно и анонимно изследване и консултация за HIV/СПИН В :

- Кабинет за анонимно и безплатно консултиране и изследване за СПИН (КАБКИС). Към момента такива функционират към 19 регионални здравни инспекции, както следва: РЗИ Благоевград; РЗИ Бургас; РЗИ Варна; РЗИ Велико Търново; РЗИ Враца; РЗИ Добрич; РЗИ Ловеч; РЗИ Кюстендил; РЗИ Кърджали; РЗИ Плевен; РЗИ Пловдив; РЗИ Русе; РЗИ Силистра; РЗИ Сливен; РЗИ Смолян; Столична РЗИ; РЗИ Стара Загора; РЗИ Хасково; РЗИ Ямбол и Националната референтна потвърдителна лаборатория по HIV (НРПЛ по HIV).

За контакти виж стр. 54 и 55.

Изследвания за HIV се извършват и в:

- Лаборатории на Регионалните здравни инспекции (РЗИ)
- Самостоятелни медико-диагностични лаборатории или лаборатории в структурата на лечебно заведение
- Лицата под 16 години могат да се изследват след съгласие на родител/настойник
- Ако резултатът от проведеното изследване е **реактивен (положителен)**, той трябва да бъде потвърден или отхвърлен в **Националната референтна потвърдителна лаборатория по HIV (НРПЛ по HIV)**, като стриктно трябва да се следва Наредба № 47 за условията и реда за изследване, съобщаване и отчет на заразност с вируса на синдрома на придобитата имунна недостатъчност по отношение на вземане, етиктиране и изпращане на кръвните проби.
- Ако резултатът от потвърдителното изследване е положителен, **НРПЛ по HIV издава протокол, че лицето е диагностицирано с HIV инфекция.**
- Всички лица с установена HIV инфекция трябва **да се насочат за незабавно започване на терапия към специализираните отделения или сектори в клиниките по инфекциозни болести към университетските болници в София, гр. Пловдив, гр. Варна, гр. Плевен и гр. Стара Загора (за контакти виж стр. 53).**
- Лицата с HIV, които са на терапия се очаква да живеят не по-кратко от неинфектираните си връстници. Успешната терапия елиминира риска от предаване на инфекцията на неинфектираните партньори.

3. Кратка характеристика на тестовете за HIV

- Първичен скринингов имуноензимен тест от четвърта или пета генерация HIV-1/2, който открива анти-HIV антитела и p24 антиген. Тестът е с висока чувствителност и съкратен прозоречен период за откриване на HIV инфекция.
- Потвърдителен тест за HIV, Уестърн блот – Western blot (LIA - тест със синтетични или рекомбинантни епитопи). Потвърдителният тест за HIV е предназначен да открива и разграничава специфични анти-HIV-1 и анти-HIV-2 антитела, насочени към няколко различни протеина на HIV-1 и HIV-2.
- Доказване на РНК на HIV-1 с количествен PCR тест. Количественият PCR тест е с кратък прозоречен период. РНК на HIV-1 е първичният маркер, който се проявява след инфекция, още преди появата на p24 антиген и анти-HIV антителата. Тестът може да се използва за диагностициране на новородени деца, които са родени от майки с HIV-1. Тестът може да се използва като допълнително изследване в диагностичния процес за отхвърляне на възможен прозоречен период за потвърдителния тест. Когато първичният имуноензимен тест е реактивен, а потвърдителният тест е негативен, както и в други случаи, е необходимо изследване с PCR тест за вирусна РНК на HIV-1.
- Бързи тестове за HIV. Бързите тестове са удобни, защото времето за получаване на резултати е кратко. Те са с по-ниска чувствителност и по-дълъг прозоречен период от лабораторните имунологични тестове четвърта или пета генерация. Бързите тестове, които могат да откриват анти-HIV антитела и p24 антиген (четвърта генерация) са с по-кратък прозоречен период от тестовете, които откриват само анти-HIV антитела. Оралните бързи тестове, които откриват анти-HIV антитела от слюнка са с по-ниска чувствителност и по-дълъг прозоречен период от бързите тестове, които откриват анти-HIV антитела от кръв.

4. Време за поява на маркери за HIV. Прозоречен период

- Приблизително 12 дни след заразяването HIV-1 РНК става откриваема от сертифициран PCR тест в кръвна плазма. PCR тест за HIV-1 РНК може да се използва само като допълнителен тест заедно с изследване със серологичен тест за HIV.
- Няколко дни по-късно се експресира HIV-1 антигенът p24 и количествата се повишават до нива, които могат да бъдат открити чрез имунологичен тест от 4-то или 5-то поколение. Откриването на p24 антиген е преходно, тъй като антителата започват да се свързват с p24 антигена и образуват имунни комплекси, които пречат на анализа.
- Няколко дни след p24 антиген (10 до 13 дни след появата на вирусна РНК) в серума се откриват IgM антитела срещу вируса, които могат да бъдат открити с имунологичен тест от 3-то, 4-то или 5-то поколение.
- Последни (25 – 30 дни след инфекцията) се появяват вирус-специфичните IgG антитела, които персистират през цялото време на HIV инфекцията.
- Маркерите за идентифициране на HIV, както и времето на тяхната поява и интензитет се повлияват от различни фактори, включително приемането на антиретровирусни лекарствени продукти, имunosупресори и други.
- Като прозоречен период се определя времето, след което със сигурност може да се

приеме, че отрицателният резултат означава липса на инфекция, т.е. след този период не се очаква сероконверсия или поява на вирусен маркер (РНК или p24 антиген). Прозоречният период за анти-HIV антитела се приема за три месеца от експозицията, въпреки че огромното мнозинство от заразените сероконвертират до края на шестата седмица. В отделни случаи е възможно удължаване на този срок. Ранното започване на АРТ, в някои случаи – непосредствено след рисковия контакт, може да доведе до удължаване на прозоречния период или до сероконверсия, последвана от серореверсия – нивата на специфични антитела намаляват под прага на детекция на бързите тестове. Аналогичен ефект може да има и все по-широко прилаганата от хора с рисково поведение предекспозиционна профилактика (ПРЕП), т.е. – прием на антиретровирусен лекарствен продукт редовно или непосредствено преди рисков контакт. Тези обстоятелства могат да затруднят диагнозата и да удължат срока, необходим за поставянето ѝ.

5. Предтестово консултиране

Терминът „предтестова информация“ се смята за по-подходящ. Основната цел на разговора преди изследване е получаване на информирано съгласие от пациента да бъде изследван за HIV. Едновременно това е и възможност пациентът да обмисли възможните резултати от теста и последствията от него в по-широк контекст. Продължителността на дискусията е различна. Когато пациентът е добре информиран и рискът от заразяване с HIV е оценен като нисък, дискусията може да отнеме няколко минути, но с пациент от уязвимите групи с висок риск от заразяване с HIV, дискусията трябва да е по-обширна и да се обсъждат факторите, които влияят върху решението му за провеждане на изследването. Полезно е на пациента да бъдат предоставени информационни материали относно изследването за HIV, възможните резултати и цялостният алгоритъм за поставяне на окончателна диагноза. По-важни теми, които трябва да обсъдите с пациента по време на дискусията преди изследването са:

Ползи от провеждане на изследване за HIV

Когато предлагате изследване за HIV е важно да информирате пациента за причината за изследването по подходящ и разбираем начин. Причините, поради които пациентът може да е притеснен от извършването на изследване за HIV са различни и уникални за всеки, така че трябва ясно да му бъдат обяснени предимствата от медицинска гледна точка, да узнае своя HIV статус. Трябва да се подчертае предимството от ранно диагностициране и навременно лечение, както и необходимостта от предпазване на сексуалните партньори. Някои пациенти може да смятат, че е по-добре да не знаят своя HIV статус, други се притесняват от заклеимяване, дискриминация, загуба на работа или други причини, така че е важно да се подчертае запазването на конфиденциалността на информацията.

Разясняване на значението на отрицателния, положителния и неопределения резултат.

Някои пациенти могат да решат, че „положителен резултат“ от теста е „добра новина“, т.е. те не са инфектирани с HIV. Поради тази причина е необходимо правилно разясняване на значението на реактивния, отрицателния, положителния и неопределения резултати. Особено внимание трябва да се отделя на необразованите, с ниска здравна култура и социален статус пациенти и на тези, при които българският език не е майчин.

Уточняване на деня и мястото за получаване на резултата.

Запишете данни за контакт с пациента и попитайте дали е удобно да го потърсите в случай, че той не се яви в уреченото време за получаване на резултата. Възможността за връзка с пациента е много важна, особено в случаите, когато пациент с положителен резултат не се яви за получаването на резултата.

Информирано съгласие:

Българското законодателство урежда въпроса за информираното съгласие в лечебните заведения със Закон за Здравето, Глава трета, Раздел II, чл.87-90.

Даването на информирано съгласие позволява на лекаря да назначи изследване за HIV. Информиранието съгласие се дава доброволно. **Пациентът има право да откаже HIV теста, като отказът му не трябва да влияе на по-нататъшните медицински грижи за пациента.**

Поведение при пациенти, които отказват изследване:

- Важно е да се има предвид, че пациентите имат право да откажат назначените им изследвания и не са задължени да обосновават своя отказ. Не трябва да им се оказва натиск или да бъдат принуждавани да се изследват срещу собствената си воля.

Важно е отказът, заедно с представените от пациента причини, да се документират, за да се работи за преодоляване на барьерите срещу изследването. Често срещани са неправилни схващания по отношение на начините за предаване на HIV или страх от последствията от изследването, както и притеснения относно запазване тайната на изследването.

- Отказът не може да води до отказ за предоставяне на медицински услуги или намаляване на обема или качеството им.

Пациенти, които са изложени на висок риск от заразяване с HIV, но отказват изследване във Вашия кабинет, е по-добре да бъдат насочени към специализиран кабинет (КАБ-КИС).

6. Обсъждане на резултатите от изследването. Следтестово консултиране.

Резултатът от изследването за HIV се съобщава на всеки пациент лично от лекаря, който е провел предтестовото консултиране и е назначил изследването. Когато това е невъзможно, се допуска съобщаване на резултата по телефон или друг дистанционен начин.

Възможно е и лице, което се е самонасочило за изследване за HIV или се е самотествувало в домашни условия, да се обърне към Вас за обсъждане на резултатите и консултация.

При съобщаване на резултата задължително се провежда следтестово консултиране. То е съществена част от процедурата за изследване за HIV и осигурява мерки за превенция, подкрепа, грижи и лечение.

Резултатът от изследването може да бъде отрицателен, неопределен или положителен.

Ако резултатът е отрицателен, преценете дали е възможно лицето да се намира в прозоречен период. В такъв случай наблегнете на необходимостта от повторно изследване след достатъчно дълго време.

Ако резултатът от първичното изследване е „реактивен“ според електронната система на лабораторията, извършила изследването за HIV, това означава, че пробата е изпратена за допълнително потвърдително изследване в НРПЛ по HIV. Възможно е да се наложи повторно изследване с нова кръвна проба. Подчертайте, че резултатът не е окончателен, докато изследването в НРПЛ по HIV не приключи.

В случаите, когато българският език не е основен език за пациентите или грамотността и здравната им култура са на ниско ниво, е препоръчително да не се използват членове на семейството или приятели като преводачи по време на обсъждането на HIV инфекцията, тъй като те могат да нарушат тайната. В такива случаи обмислете записването на друга среща и вариант за справяне с езиковата бариера.

Резултатът може да е неопределен, когато заразяването е станало неотдавна и в кръвта има малко антитела срещу HIV, а също така – при хепатит, някои хронични метаболитни заболявания, при бременност и др. Препоръката на НРПЛ по HIV в тези случаи е да се извърши ново изследване след няколко седмици (до 1 месец). Ако и тогава резултатът е неопределен, следвайте обясненията в резултата от НРПЛ по HIV и обяснете на пациента, че вероятността от HIV инфекция е малка, освен ако не е имал скорошна рискова експозиция. Важно е пациентът да предприеме мерки за предпазване на партньора/партньорката си от заразяване.

Съобщаване на положителен резултат от тест за HIV инфекция.

Този момент е от изключително значение за по-нататъшното поведение и съдбата на пациента. Важно е лекарят да представи ясно възможностите на съвременната антиретровирусна терапия (АРТ) и необходимостта от незабавното ѝ стартиране за постигане на максимален ефект. Пациентът Ви трябва да разбере, че АРТ е достъпна и безплатна за всеки български гражданин, независимо от здравноосигурителния му статут; че ще може да продължи да работи, да има пълноценен интимен живот, семейство и деца с минимален риск от предаването на HIV.

Ако това е първият положителен резултат от изследване за HIV, за който информирате в кариерата си, можете да се обърнете за съвет към колегите **от НРПЛ по HIV**. Съобщете резултата просто и ясно почти веднага след влизането на пациента в стаята. Забавянето на съобщението може да увеличи тревожността. Убедете се, че пациентът Ви е разбрал правилно и му дайте възможност да задава въпроси и да сподели с Вас емоциите си.

Информирайте пациента, че грижите за хората, живеещи с HIV, са приоритет на екипа от специалисти, които ще направят пълна оценка и ще могат да отговорят на въпросите му. Така не е нужно Вие да сте напълно запознати със сложността на отговорите. Непременно подчертайте, че е по-добре пациентът да знае своя HIV статус, отколкото да е в неведение.

Обсъдете възможността за разкриване на резултата пред партньорите и близките. Напомнете на пациента, че бъдещите грижи за неговото заболяване трябва да бъдат предоставяни от специалисти по HIV, независимо дали ще се вижда отново с Вас.

Възможно е пациентите с HIV да се притесняват за това как ще бъде запазена конфиденциалността относно техния статус. Най-добре е Вие да повдигнете темата, така че този въпрос да бъде обсъден. Обяснете, че всяко лице с диагностицирана HIV инфекция получава уникален код от НРПЛ по HIV, който позволява обмен на конфиденциална информация.

Подчертайте предимствата от това лекуващите медицински специалисти да знаят за HIV статуса на пациента и изяснете потенциалните рискове, ако те не са уведомени за диагнозата (без да се разкрива самоличността на пациента).

На всеки пациент се предоставя писмен резултат от изследването. Когато резултатът от изследването е положителен, пациентът получава протокол за положителен резултат, издаден от НРПЛ по HIV. Всеки новорегистриран пациент с HIV инфекция трябва да бъде насочен, без отлагане, към специализирано отделение или сектор за лечение на пациенти с придобит имунен дефицит.

(Виж стр. 53)

Изследване за HIV в акушеро-гинекологичната практика

Съгласно Наредба № 47 за условията и реда за изследване, съобщаване и отчет на заразеност с вируса на СПИН, на всички бременни се препоръчва тест за HIV двукратно по време на бременността: възможно най-рано при установяване на бременността и през последния триместър. Целта на изследването е да се предприемат необходимите медицински грижи за майката, плода и новороденото. В 25% до 40% заразяването на новородените настъпва по време на бременността; 60% до 70% от новородените се заразяват по време на раждането и от 10% до 15% - при кърмене. При липса на лечение по време на бременността и раждането, вероятността от перинатална трансмисия е от 20% до 30%. При прилагане на комбинирана антиретровирусна терапия вероятността от заразяване на плода спада до 1% - 2%.

Съществува директна зависимост между HIV вирусния товар на майката (количество на вируса в кръвта) и честотата на перинаталната трансмисия. Други фактори, които имат значение, са броят на CD4 клетките, стадият на болестта, продължителността и тежестта на раждането и гр. Чрез съвременната антиретровирусна терапия се намалява вирусния товар, което намалява риска от предаване на инфекцията на плода. При жени с висок вирусен товар, които не са на терапия, раждането чрез цезарово сечение намалява риска от перинатална трансмисия до четири пъти. От друга страна, цезаровото сечение допълнително намалява риска при жени, лекувани с ART и добър вирусологичен контрол.

В Наредба 47 се препоръчва изследване за HIV за всички бременни жени, в случаите на прекъсване на бременност.

Жените с HIV, най-вече тези с нисък брой на CD4 клетки, са изложени на по-висок риск от заболявания, свързани с човешки папилома вирус (HPV), включително цервикална интраепителиална неоплазия (CIN), рак на шийката на матката, вагинална интраепителиална неоплазия (VIN) и генитални брадавици. При жени с рак на шийката на матката, трябва да се отхвърли инфекция с HIV.

Консултиране и изследване за HIV трябва да се предлага на всички жени с вагинална кандидоза, генитален херпес и тазово-възпалителна болест (ТВБ), особено, ако състоянията са хронични, при наличие на допълнителни рискови фактори за инфекция с HIV. Нетипична цитонамазка, предполагаща HPV инфекция, трябва да провокира предлагане на изследване за HIV.

На всички пациенти със сексуално предавани инфекции следва да се предлага изследване за HIV, защото пътищата на предаване са едни и същи. В клиниките за лечение на стерилитет също е от полза да се предлага рутинно изследване за HIV на пациентите.



КЛИНИЧНА КАРТИНА НА HIV/ СПИН

СПИН е инфекциозно заболяване, антропоноза при която в резултат на не лекувана инфекция с HIV се стига до тежък и необратим имунен дефицит с последващо развитие на опортюнистични инфекции, неоплазми и неврологични нарушения, които много рядко се срещат при неинфектирани с HIV лица. СПИН е вирусна имунопатия, в основата на която лежи силно понижен клетъчно - медиран имунен отговор. При нелекуваните или неуспешно лекуваните болни се стига до смърт.

HIV навлиза и се интегрира в генома на CD4 клетките (предимно Th лимфоцити). Инфектираните CD4 клетки започват да произвеждат нови вирусни копия (10^9 нови вирусни частици/ген). Веднъж заразени, CD4 клетките имат много по-кратък живот и биват унищожени по различни механизми. Техният прогресивно намаляващ брой причинява дефицит, предимно на клетъчно-медирания имунен отговор (КМИ), което води до развитие на опортюнистични инфекции и неопластични процеси. Инфекциите при ХЖНIV са предимно гъбични, протозойни, вирусни и от интрацелуларни бактерии.

CD4 АБ кл/ml и HIV вирусният товар са важни детерминанти на клиничните прояви.

1. Периоди в протичане на HIV инфекцията

- Инкубационният период (от заразяването до първите клинични симптоми) е 2 седмици до 2 месеца
- Остра, ранна или наскоро придобита HIV инфекция
- Хронична HIV инфекция, която включва латентна фаза и СПИН



1.1 Остра, ранна HIV инфекция (ОХИ)

ОХИ може да е безсимптомна, но в 50-90 % от случаите протича като грип или инфекциозна мононуклеоза. Най-често наблюдавани симптоми са: фебрилитет, обилни нощни изпотявания, обща отпадналост, миалгии, артралгии, болки в гърлото с катарална или гнойна ангина, лимфаденомегалия (регионална, по-рядко генерализирана), хепато-спленомегалия, макуло-папулозен екзантем. По-рядко наблюдавани симптоми са: конюнктивит, езофагеални и букални улцерации, преходна гуария, серозен менингит и енцефалопатия. Температурата почти винаги е налице и е 38 – 40°C. Обривът обикновено възниква 48 – 72 часа след появата на фебрилитета и персистира 5-8 дни. Локализиран е предимно в горната част на гръдния кош, по шията и по лицето. Морфологично – добре очертани, червени макули, или макуло-папули. В допълнение възникват болезнени кожно-лигавични улцерации по устата, вагината, ануса и пениса, които са сред най-отличителните прояви на ОХИ.

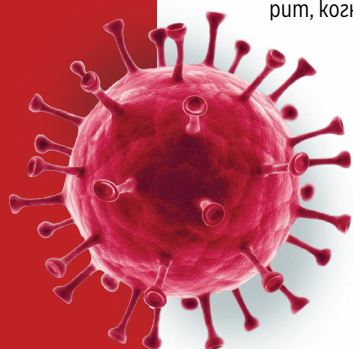
Никоя от находките не е патогномонична или дори специфична, но комбинацията от симптоми и тяхната продължителност са суспектни за HIV. Най-висока сензитивност за клиничната диагноза на ОХИ имат повишена температура (80%) и отпадналост (68%), докато редукцията на тегло (86%) и улцерозният стоматит (85%) са с най-висока специфичност. Фебрилитет + обрив, последвани от орални улцерации и фарингит имат висока позитивна предиктивна стойност за ОХИ. Според други автори фебрилитет + обрив + артромиялгия + нощни изпотявания са високо показателни за ОХИ. ОХИ е хетерогенен синдром и при лицата, които се представят с по-тежки и по-продължителни симптоми, обикновено прогресията до СПИН е по-бърза.

Таблица № 2. Клинични симптоми при остра/наскоро придобита HIV инфекция.

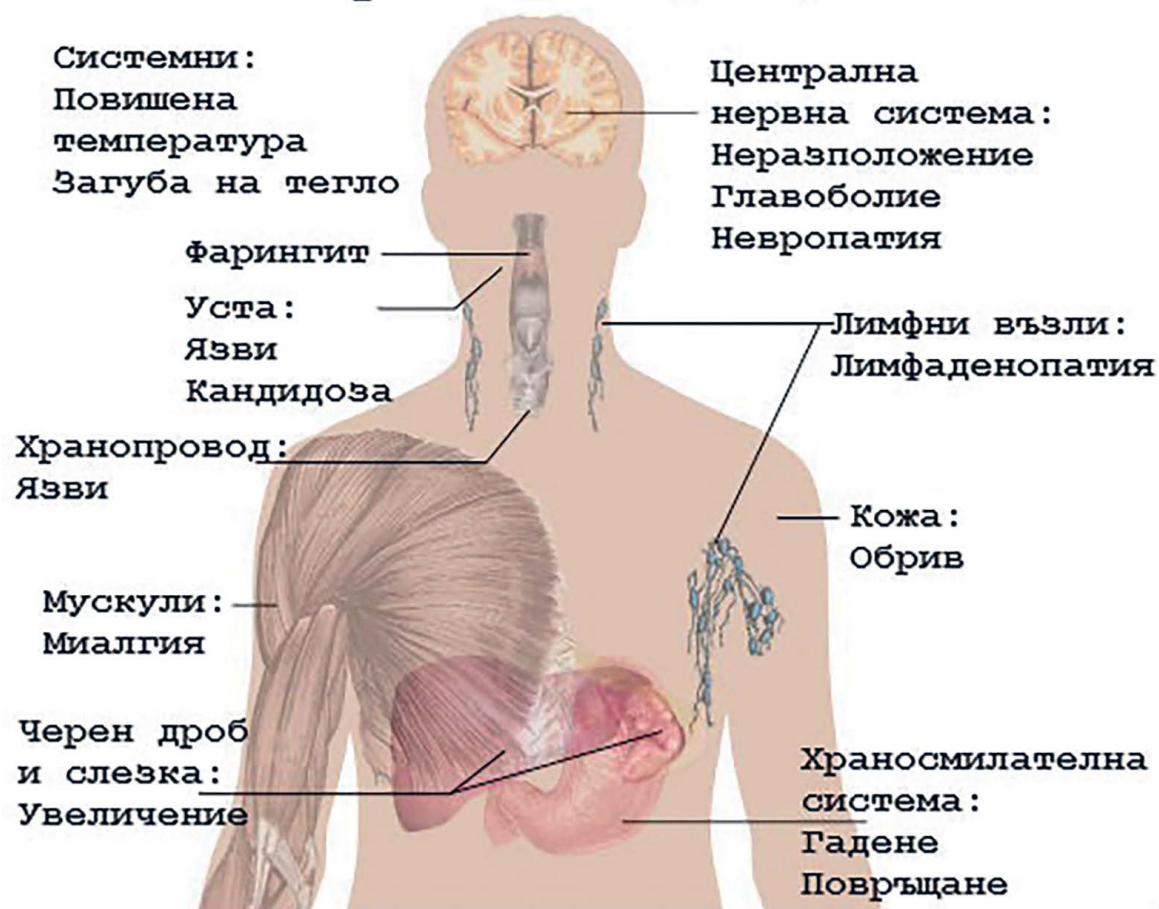
фебрилитет – 96%	миалгии – 54%	хепато-спленомегалия – 14%
лимфнодуломегалия – 74%	гуария – 32%	загуба на тегло – 13%
фарингит – 70%	главоболие 32%	кандигоза – 12%
обрив* – 70%	загене и повръщане 27%	неврологични симптоми** – 12%

*Обривът може да бъде еритемен, макулопапулозен по лицето и торса, понякога и по крайниците, включително глани и стъпала. Някои имат улцерации по лигавицата на устата, хранопровода и гениталиите. Улцерозният стоматит е по-специфичен симптом

**Асептични менингити, менингоенцефалити, периферни невропатии, парализа на n. facialis, Guillain-Barre, брахиален неврит, когнитивни разстройства или психози. Неврологичните прояви са по-редки в този период.



Основни симптоми при остра HIV инфекция



Виремията е задължителна. Тя е налице още в първите дни след заразяването. ОХИ е свързана с бързо нарастваща плазмена виремия, $> 1 \times 10^6$ HIV РНК копия/ ml. Пикът на вирусния товар е свързан с рязко понижен CD4 АБ. В някои случаи броят на CD4 клетките по време на ОХИ е екстремно нисък и позволява развитието на опортюнистични инфекции, обичайни за по-напредналите стадии на инфекцията (висцерална кандидоза, пневмоцистова превмония). CD4+ T-клетките се повишават отново, но без АРТ не достигат нивото преди инфектирането. Продължителността на острата ранна HIV инфекция е 3-6 седмици.



Лабораторни данни: умерена левкоцитоза, лимфо-моноцитоза, базофилия, умерено повишена СУЕ, високо степенна вiremия (HIV вирусен товар) и понижен CD4 АБ; антитела все още липсват, но HIV-p24 антигенът е позитивен.

Диференциална диагноза: Грип - епидемиологични данни, внезапно начало, болки при движение на очните ябълки, необичайни са генерализираната лимфнодуломегалия и хепато-спленомегалията; продължителността на неусложнения грип е около седмица. *Инфекциозна мононуклеоза (ИМ):* фебрилитетът може да продължи > 1 месец, фарингитът е със силна хиперемия, оточност и налети по тонзилите. Лимфаденопатията най-често засяга задните шийни лимфни възли (ЛВ). Възможни са преходни петехии по небцето (симптом на Holzel). Лицето е бледо, подпухнало, с оточни клепачи (симптом на Bass), фоликуларен конюнктивит, агеноиден фациес. Носът е запушен, болните дишат с отворена уста, хъркат, когато спят. Говорът е носов, гъгнив, неясен поради хипертрофия на тонзилите. Лабораторни изследвания: характерна ДКК-лимфоцитоза и моноцитиоза, наличие на атипични лимфоцити „вируцити“, лекостепенна неутропения и тромбоцитопения, нарушена чернодробна функция (>90% от случаите). СУЕ обикновено е в границите на нормата. Серологични тестове: хетерофилните антитела са положителни при 40% от пациентите с ИМ през първата седмица. IgM антителата към VCA имат най-голяма диагностична стойност за острата ИМ; *вирусни хепатити* – високият фебрилитет, ангината и генерализираната лимфнодуломегалия са необичайни; *токсоплазмоза, сифилис, серумна болест* – имат групи специфични симптоми.

1.2 Латентен период

След ОХИ организмът успява да постигне контрол върху HIV. Болните са заразени и заразни, но клинично здрави. Вирусната репликация продължава, но не е толкова интензивна, а имунният дефицит прогресира. Постепенно CD4 АБ се понижава, вирусният товар нараства, налице са антитела, които могат да се докажат с ELISA, но имат само диагностична, а не протективна функция. Продължителността на латентния период при нелекувани е около 10 (7-16) години.

Факторите, повлияващи продължителността на латентния период не са напълно изяснени. Обсъжда се значението на групи сексуално предавани болести, алкохолизъм, медицински и групи интервенции водещи до имунен дефицит, недोхранване, бременност.

В края на латентния период симптомите, които се развиват в повечето случаи, са резултат от имунен дефицит на кожата и лигавиците.

Една от първите **прояви на СПИН е персистираща генерализирана лимфнодуломегалия** – увеличени лимфни възли в ≥ 2 групи (освен ингвиналните) задношийни, надключични, лакетни, аксиларни, до гротескно лице. ЛВ са подвижни, несраснали с околната тъкан, не супурират, чувствителни са при палпация.

Лимфнодуломегалията персистира над 2 месеца и се съчетава с **конституционални симптоми**: продължителен фебрилитет, треска, загуба на тегло, нощни изпотявания и продължителна диария.



Като ранни прояви на СПИН могат да се наблюдават хепатит, пневмония, ентероколит, които се повлияват от обичайната терапия, но често *рецидивират*. Редуват се периоди на болест и относително здраве. Например, пневмония ≥ 2 пъти/годишно изисква уточнение на HIV статуса.

1.3 Късна HIV инфекция, разгърнат СПИН

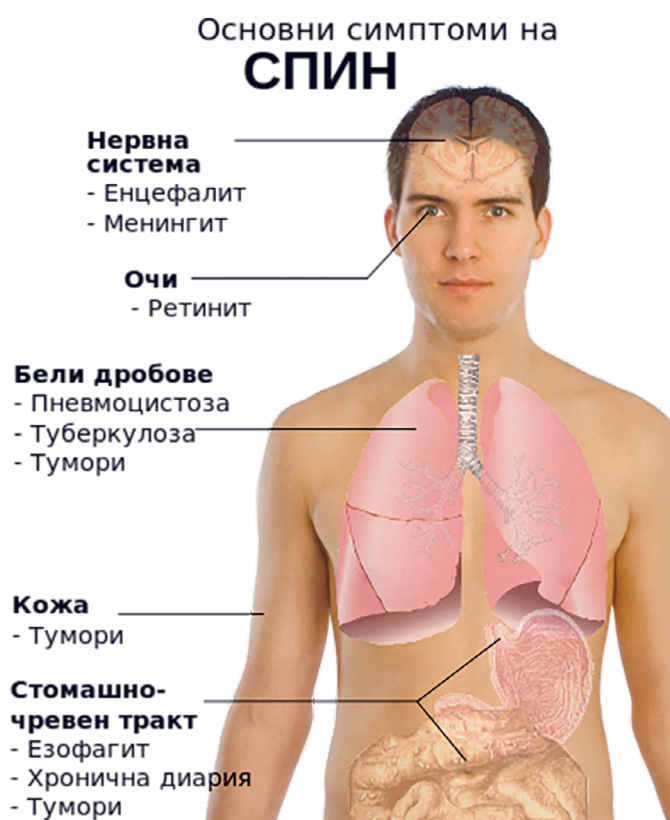
CD4 АБ неотклонно се понижава, имунният дефицит прогресира и се развива СПИН. CD4 АБ 200/ μ l е важна граница, под която се увеличава рискът от СПИН-дефиниращи състояния (опортюнистични инфекции и неоплазми). Според една от класификациите на HIV-инфекцията, пациентът се класифицира като *пациент със СПИН при CD4 АБ под 200 кл/ μ l*.

Според друга класификация, СПИН се дефинира от наличие на едно или повече придружаващи заболявания от група С, т. нар. СПИН-дефиниращи заболявания (вж. стр. 32).

СПИН се развива постепенно, но неотклонно, с общи **конституционални симптоми**: субфебрилитет, само сутрин, продължаващ над 2 месеца, обилни нощни изпотявания, анорексия, консумативен синдром (загуба на тегло над 10%), диария за повече от 1 месец, хепатоспленомегалия, адинамия, генерализирана лимфоганглиомегалия. Постепенно симптомите се задълбочават и се прибавят опортюнистични инфекции, неоплазми и поражения на ЦНС. Налице е пълен срив на имунната защита. В продължение на няколко месеца до 1 година болният загива в кахексия и с деменция.

Изследвания при пациенти със СПИН:

лабораторни: хемограма – левкопения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия, (*панцитопения*), *трицифрена СУЕ*; понижение на CD4+ T_{Ly} (<200/ μ L); коефициент CD4+/CD8+ < 0.9; отрицателен кожен мултитест; повишени серумни Ig и ЦИК „имунологичен парадокс“ при тази имунопатия; серологични: доказване на анти HIV антитела чрез ELISA, Western blot; вирусологични маркери: HIV вирусен товар чрез PCR;





2. Клинична класификация на HIV инфекцията

Класификация на HIV инфекцията, според броя на CD4 + клетките.

Категория 1	Категория 2	Категория 3
>500 CD4+ T-клетки/ μ l	200 - 499 CD4+ T-клетки/ μ l	<200 CD4+ T-клетки/ μ l

Класификация на HIV инфекцията, според придружаващите опортюнистични инфекции и СПИН-определящи заболявания.

Категория А	Категория В	Категория С-СПИН-дефиниращи състояния
Асимптомна HIV инфекция Остра (първична) HIV инфекция Персистираща генерализирана лимфаденопатия	Бациларна ангиоматоза Орофарингеална кандигоза Кандигозен вулвовагинит, персистиращ, чест или лошо отговарящ на терапия Цервикална дисплазия (умерена или тежка)/цервикален карцином in situ Конституционални симптоми като треска (38.5°C) или гвирия продължаващи повече от 1 месец Орална левкоплакия (фиг.4) Рецидивиращ Херпес зостер, с поне два епизода или засягащ повече от един дерматом Идиопатична тромбоцитопенична пурпура Листерия Тазововъзпалителна болест, особено ако е усложнена от тубо-овариален абсцес Периферна невропатия	Кандигоза на бронхи, трахея или бели дробове Езофагеална кандигоза Инвазивен цервикален карцином Кокцидиомикоза – дисеминирана или екстрапулмонарна Екстрапулмонална крипτοкокоза Криптоспоридиози (повече от 1 месец) Цитомегаловирусно заболяване (грубо освен черен дроб, слезка и лимфни възли) Цитомегаловирусен ретинит HIV-свързана енцефалопатия Херпес симплекс инфекция: хронични язви (повече от 1 месец); или бронхити, пневмонити или езофагити Дисеминирана или екстрапулмонарна хистоплазмоза Изоспориаза, (повече от 1 месец) Кароси's саркома Лимфом на Burkitt Имунобластен лимфом Първичен лимфом на ЦНС Дисеминиран или екстрапулмонарен <i>Mycobacterium avium complex</i> или <i>M. kansasii</i> Туберкулоза (белодробна или екстрапулмонарна) Пневмоцистна пневмония Рецидивираща пневмония Прогресивна мултифокална левко-енцефалопатия Рецидивиращ салмонелен сепсис Мозъчна токсоплазмоза HIV – свързана кахексия



3. СПИН индикаторни опортюнистични инфекции, неоплазми и неврологични синдроми

3.1. Опортюнистични инфекции (ОИ)

Предизвикват се от микроорганизми опортюнисти, които не са достатъчно патогенни и предизвикват заболяване само при лица с понижен имунитет.

3.1.1 Пневмоцистна пневмония / *Pneumocystis jirovecii* пневмония, РЈР

е сред най-честите опортюнистични инфекции. Развива се в около 50% от ХЖНІV и протича с картината на интерстициална пневмония. Повечето от болните с РЈР не знаят, че са НІV позитивни. В 50% от случаите РЈР е първият клиничен синдром, а 60–80% от ХЖНІV развиват РЈР в хода на НІV инфекцията. Началото е постепенно с фебрилитет, непродуктивна кашлица, тахипнея и диспнея. Физикалната находка е оскъдна (крепитиращи хрипове при вдишване), или липсва в 50% от случаите. Рентгеновата находка е богата (неперудообразни, интерстициални засенчвания, в началото локализирани перихилерно в средни и долни белодробни полета). РЈР е животозастрашаващо заболяване често изискващо механична вентилация и все още свързано с висок леталитет, особено при по-възрастни пациенти. Диагнозата може да се подозира при рискови пациенти (рискови за НІV, но недиагностицирани) с типичната триада: субфебрилитет, суха кашлица и прогресираща диспнея. Дихателната недостатъчност, винаги е налице! Честа находка е повишената LDH, докато CRP остава в норма. Верифициране на диагнозата: класически Gотогі метод за оцветяване и откриване на причинителя чрез директна микроскопия в различни клинични материали (храчка, материал от БАЛ, трахеален аспират), но златният стандарт е молекулярно-биологичният метод PCR. Лечението трябва да започне незабавно при клинично подозрение. Най-добри са резултатите от едновременно прилагане на АРТ и Co-trimoxazol 3 x 3 таблетки.

3.1.2 Токсоплазмоза

Toxoplasma gondii е интрацелуларен паразит, който инфектира птици, млекопитаещи и хора и има афинитет към ЦНС. При *възрастни ХЖНІV* предизвиква огнищен или дифузен менингоенцефалит с кисти в мозъка, повишено вътречерепно налягане, общо-мозъчна и огнищна симптоматика, която зависи от локализацията на лезиите. Началото на болестта може да бъде остро или подостро, като чест дебют е фебрилен психосиндром с обърканост и главоболие. Температурата обикновено е субфебрилна и менинго-радикуларният синдром е непълен. В тежките случаи водят до гърчове, хемипарези. Сравнително рядко има само епилептични гърчове, без други симптоми. Рядка, но важна проява е токсоплазмен хореоретинит с нарушено зрение. Въпреки че честотата на церебралната токсоплазмоза в Европа намалява, тя остава най-важната неврологична ОИ при ХЖНІV, почти винаги резултат от реактивирана латентна инфекция. Екстрацеребралните органи прояви (сърце, мускули, черен дроб, черва, бял дроб) са редки и се откриват предимно при аутопсия.

При деца инфекцията с *Toxoplasma gondii* протича като сепсис, с генерализирана лимфопенуломегалия, миокардит и ретинит.



Диагноза. Церебралната токсоплазмоза възниква при авансирал имунен дефицит, CD4 АБ < 100 кл/μL и много рядко при CD4 АБ ≥ 200 кл/μL. Ликворна находка: умерена плеоцитоза и леко повишен белтък. Магнитно резонансната томография (МРТ) визуализира различен брой окръглени лезии, с усилен контраст, оток около тях и понякога хеморагии. Колкото по-голям е броят на лезиите, по-вероятна е диагнозата токсоплазмоза.

Диагнозата се потвърждава чрез серологични изследвания - специфични IgG антитела.

Диференциална диагноза: бактериален абсцес, церебрални лимфоми, PML, инфаркт, туберкулом, криптококком.

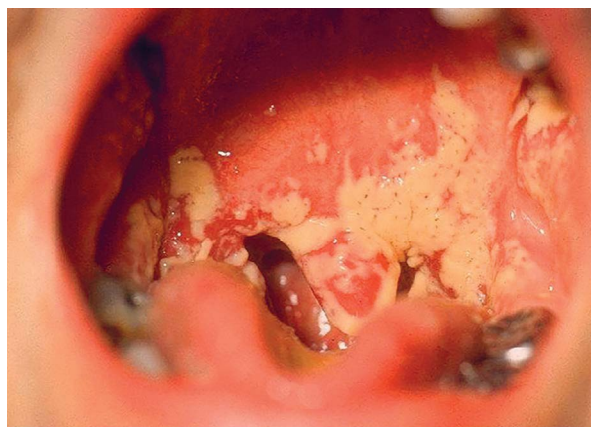
Терапията е трудна и продължителна. Предпочитани средства са сулфонамиди или Clindamycin, в комбинация с Pyrimethamin.

3.1.3. Криптоспоридиоза

Причинителят на криптоспоридиозата е интрацелуларният чревен паразит *Cryptosporidium parvum*, с два генотипа. Източник са животни, контаминирана вода и храна. Инкубационният период е около 10 дни. Заболяването протича с диаричен синдром. При имунокомпетентни лица диарията продължава няколко дни, но при имунокомпрометирани е тежка и продължителна с обезводняване, загуба на течности над 12 л/24ч, нарушено хранене, гадене и повръщане. Не рядко се стига до пълна кахексия. Пациентите загиват от дехидратация, хипоелектролитемия и изтощение. За визуализирането на спорите на *Microsporidia* във фекални проби или дуоденален аспират се използва оцветяване по Brown-Brenn, с трихром, или PCR анализи на фекални проби.

3.1.4. Кангидоза

Най-честият причинител е *Candida albicans*, но могат да участват и други серотипове - *C. tropicalis*, *C. krusei* и др. Кангидозата е важен индикатор на имунния дефицит и честотата и корелира с неговата тежест. Може да се установи в 30% от безсимптомните форми на инфекция с HIV и в 80% при СПИН. Кангидоза на хранопровода, трахеята, бронхите или белите дробове е индикатор за СПИН. Засяга най-често орофаринкса (загуба на вкусови усещания, парене върху езика), хранопровода (трудно гълтане, гадене ретростернални болки и парене), вагина (гениталната кангидоза е по-чест проблем при жените), сепсис, ангуларен хейлит, атрофични лезии.



Лекува се с противогъбични средства като нистатин, амфотерицин В, фунголон и др.

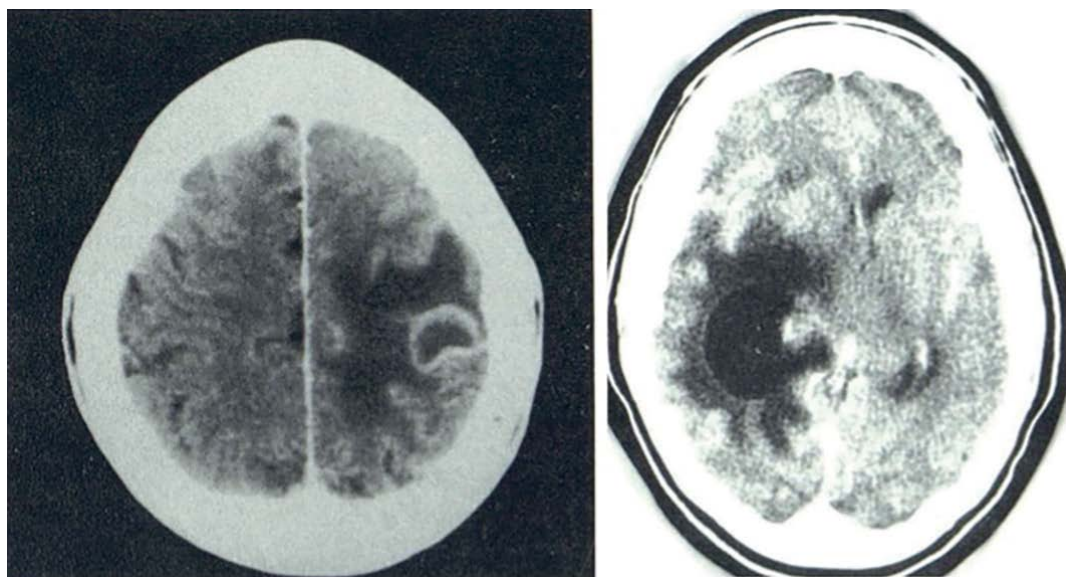
3.1.5. Криптококоза

Инфекцията с гъбата *Cryptococcus neoformans* е една от най-категоричните СПИН дефиниращи болести. Предава се инхалаторно от птичи изпражнения. Белогробната инфекция може да остане субклинична при имунокомпетентни, но при ХЖНІV почти винаги се последва от дисеминиране. Освен белия гроб при хематогенно разпространение се засяга ЦНС или протича като сепсис с хепатоспленомегалия, и поражение на очите. Може да протече с кожни прояви, лимфаденити и по-рядко увреждания на уро-гениталния или стомашно-чревния тракт. Повечето случаи са при ХЖНІV със CD4 АБ < 100 кл/μL, както и в условията на възпалителен синдром на възстановяване на имунната система (IRIS).

Криптококовия менингит (КМ) е най-честата проява на криптококоза. Той протича като хроничен гноен менингит (незначителна лимфоцитарна плеоцитоза, протеино-рахия, ниска ликворна захар) с хидроцефалия. Клинично се характеризира с главоболие, фебрилитет, замъглено съзнание (конфузия, обнубилация), което бързо прогресира. МРС (мениггорадикулерен синдром) обикновено липсва. Обичайни са нарушения в слуха и зрението, както и парези на ЧМН (черепно-мозъчни нерви). КМ може да бъде инвазивизиращ или фатален, ако не се диагностицира и лекува своевременно. Трябва да се отбележи, че до 40% компютърните томографии на мозъка са нормални при пациенти с ЦНС криптококоза, въпреки че са възможни дифузна атрофия (34%), криптококома (11%), хидроцефалия (9%) и дифузен церебрален оток (3%). При съмнение за КМ трябва да се приложат както серумни, така и лумбални тестове за криптококов антиген. Културите от ликвор се предпочитат за потвърждаване на бързата антигенна диагностика. Ранното лечение с противогъбична терапия е един от най-значимите предиктори за оцеляване.

Белогробните увреждания предизвикват симптоми на *атипична пневмония с непродуктивна кашлица и болка в гърдите*. Кожните лезии в началото приличат на *Molluscum contagiosum*, а по-късно конфлуират и се разявяват.

Диагноза: комбинацията от пневмония и менингит е суспектна за криптококоза. Лумбална пункция, невроизобразителни методи (МРТ) и верифициране на криптококов антиген (CrAg) в кръвта при титър > 1:8 потвърждават диагнозата. Хемокултура и кожна биопсия при съответни локализации.



Фигура 1. Криптококома при КТ. (А) КТ с усилен контраст на усилваща пръстена криптококома. (В) КТ с усилен контраст на интравентрикуларна криптококома.



Лечение. Противогъбичното лечение с липозомален амфотерицин В + флуцитозин за 14 дни е предпочитаната начална терапия, ако и двата лекарствени продукта са достъпни. Ако не е наличен липозомален амфотерицин В, може да се използва амфотерицин В геоксихолат, но не трябва да бъде избор от първа линия поради значителна нефротоксичност. Ако флуцитозин не е наличен, може да се замени с флуконазол.

Терапевтичната лумбална пункция се препоръчва от EACS и C3O за лечение на повишеното вътречерепно налягане при пациенти с HIV-асоцииран КМ. Употребата на кортикостероиди не се препоръчва по време на индукционната фаза на противогъбичното лечение, тъй като се асоциира с по-бавно изчистване на патогена и повишена смъртност.

Незабавното започване на АРТ обикновено се препоръчва за хора, наскоро диагностицирани с HIV, особено за пациенти с ОХИ и фактори, включващи неврологично засягане. При наличие на СПИН дефиниращо заболяване, CD4 АБ < 350 клетки/ μ L EACS препоръчва започване на АРТ в рамките на 2 седмици след започване на лечението за КМ.

3.1.6. Кокцидиоомикоза

Кокцидиоомикозата се причинява от *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii* - два вида гъби, които се намират в почвата. Механизмът на предаване на инфекцията е чрез инхалация на спори от контаминирани почви, не е възможна трансмисия от човек на човек.

Кокцидиоомикозата често протича като дисеминирана инфекция с пневмония и менингит. Други възможни локализации са кожа, ЛВ и черния дроб. Повечето от случаите с дисеминирана Кокцидиоомикозата са при ХЖНIV със CD4 АБ < 50-100 / μ L.

При *кокцидиоидната пневмония* клиничните прояви са неспецифични – кашлица, фебрилитет, втрисане, нощни изпотявания и редукция на телесна температура. Могат да бъдат наблюдавани и кожни лезии, лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия. Радиологичните находки: дифузни ретикулонодуларни инфилтрати, по-рядко огнищни инфилтрати, консолидации, единични или множествени белодробни нодули и каверни. Понякога - плеврални изливи и хилусна лимфаденопатия. В редки случаи при дисеминирана кокцидиоомикоза, рентгенографията може да е нормална.

Диагноза: културелно изследване или идентификация на патогномонични сферички на цитологични или хистологични препарати. Директно изследване на храчка, материал от БАЛ (бронхо-алвеоларен лаваж) или трансбронхиална биопсия. Лечението се провежда с Amphotericin В или азоли, като по-ефективна е комбинацията от двете в дози както за криптококкоза. Поддържащата терапия - Fluconazole в доза 400 mg. дневно. В случаите на хроничен рефрактерен менингит лечението може да се провежда и с Posaconazole. Поддържащата терапия се спира 3 до 6 месеца след достигане на CD4 АБ>250/ μ L.

3.1.7. Инфекции с херпесни вируси

Херпесните вируси са заразили масово човечеството и остават в латентно състояние след първоначалната инфекция. При срив на имунната защита и особено на клетъчно-медицирания имунитет, те се реактивират и предизвикват рецидивни заболявания.



Инфекцията с цитомегалвирус (CMV) е изключително широко разпространена (50 – 70% в общата популация, 90% при MSM). При ХЖНIV с авансирал имунен дефицит и CD4 АБ < 50 кл/μL CMV може да предизвика *ретинит*, който води до слепота в около 30% от случаите. Може да бъде съчетан с витреит и да се развие в хода на IRIS. Други прояви на дисеминирана CMV инфекция са сравнително редки (15%) и могат да засегнат различни органи, с развитие на пневмония, улцерозен езофагит, гастрит, колит или енцефалит. CMV енцефалит има остро начало с фебрилитет, делириум, сомнолентност, ангажиране на ЧМН и бърз фатален изход при липса на терапия.

Диагнозата на CMV ретинит е чрез фундоскопия с визуализиране на обикновено периферни, белезникави ексудати. Серологичните изследвания (IgG) не помагат много за диагнозата. CMV PCR или кръвен тест за pp65 Ag са по-високо информативни.



Диференциална диагноза: токсоплазмоза, HSV, VZV, невросифилис

Herpes simplex (HSV) инфекцията често е проблем при ХЖНIV. HSV-1 се предава чрез директен контакт между лигавиците (целувка) и предизвиква типичните сърбящи периорални везикули по устните, езика, венците и букалната лигавица. HSV-2 се предава по полов път и предизвиква лезии по пениса, вагината, вулвата и ануса. HSV-2 асоциираните лезии сигнификантно повишават риска от заразяване с HIV.

Клинично, типични са везикули със сърбеж и парене. При орална локализация има затруднено хранене. При генитален, или анален херпес (проктит) уринирането и дефекациите са силно болезнени. Обширни лезии са обичайни за ХЖНIV с тежка имуносупресия. Клиничните прояви при дисеминираните форми зависят от поразените органи - менингоенцефалити, улцерозен езофагит, кератит, кератоконюнктивит, увеит, бронхит, или пневмония. В тези случаи или при персистиране на лезиите повече от месец HSV инфекцията е СПИН дефиниращо заболяване.

Диагнозата е клинична, а при HSV енцефалит голямо диагностично значение имат радиологичните данни. HSV обикновено предизвиква поражение на темпоралните или орбито-фронталните мозъчни дялове (фокален енцефалит), но макар и рядко, уврежданията са дифузни. Болшинството от случаите при възрастни са свързани с реактивация на латентна HSV-1 инфекция в тригеминалните ганглии, или в мозъка.

След внезапно настъпилите начални симптоми - фебрилитет, главоболие, понякога КГДП (катар на горните дихателни пътища), следват бързо прогресиращи промени в съзнанието, загуба на паметта, промени в личността, обърканост, "обонятелни халюцинации". Според проучване на Raschilas F et al. при 93 възрастни с HSV-1 енцефалит 91% са



фебрилни при постъпването, с дезориентация (76%), гизартрия (59%), промени в поведението (41%) и 1/3 имат гърчове. (Raschilas F et al. Clin Infect Dis, 2002; 35:254-60)

HSV енцефалит е свързан с висок леталитет и редица последствия, като когнитивни и поведенчески нарушения, гърчове, постинфекциозен енцефаломиелит.

HSV-2 може да предизвика менингит и енцефалити, главно при новородени и имунокомпрометирани. Отговорен е за 10% от HSV енцефалитите. Болшинството от случаите на т.н. менингит на Mollaret се причиняват от HSV-2 (Solomon T et al. Pract Neurol, 2007; 7(5): 288-305). При имунокомпрометирани пациенти с HSV енцефалит често се наблюдават дуплония, гизартрия и атаксия (Chretien F et al. Neuropathol Appl Neurobiol, 1996; 22:394-404).

Лечението с Aciclovir трябва да започне незабавно при сериозни подозрения за вирусен енцефалит, базирани на клиничните данни, ликворограмата и образните изследвания. Някои автори препоръчват повторна PCR в ликвор и продължаване на терапията до негатиране на теста. При позитивен количествен PCR след 3 седмично лечение с IV Aciclovir се препоръчва 3 месечно лечение с перорален Valaciclovir.

Ако първият PCR е негативен, но има клинични и други данни за HSV енцефалит се препоръчва втори тест след 24-48h. Дори при втори негативен тест лечението продължава поне 10 дни.

Varicella zoster virus (VZV) предизвиква многосегментно засягане (Herpes zoster който обхваща ≥ 2 дерматома), хеморагично – некротичен обрив, прогресираща инфекция с лоша прогноза. ЦНС компликациите на VZV инфекциите в резултат на реактивация се проявяват като миелит, енцефалит, артериит, вентрикулити и менингити. Засяга големите и малки съдове, с развитие на церебрална васкулопатия, артериопатия. Клиничната картина зависи от поразените артерии.

Диагнозата е клинична и чрез детекция на вирусната ДНК в ликвор.

Epstein Barr вирус (EBV) се асоцира с развитие на влакнеста левкоплакия на езика, хепатит, Burkitt – лимфом



3.1.8. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) е тежко демиелинизиращо заболяване на ЦНС, с причинител JC вирус (JCV), на името на John Cunningham, пациентът, от който е изолиран за първи път. JCV е ДНК вирус, род Polio. В над 80% от човешката популация има антитела срещу JCV, което предполага латентна инфекция. Бъбреците, костите и ЛВ са важни резервоари на JCV. Увреденият КМИ (клетъчно медиран имунитет) довежда до реактивация и проява на болестта. JCV има афинитет към олигодендроцитите,



миелин-продуциращите глиални клетки на ЦНС и предизвиква мултифокална демиелинизация.

Основните поражения са в бялото вещество на мозъчните хемисфери, но в някои случаи може да бъде засегнат малкият мозък и сивото мозъчно вещество. PML е класическа опортюнистична инфекция и може да възникне при пациенти с хематологични заболявания, при лечение с моноклонални антитела (rituximab, natalizumab, efalizumab). Може да бъде тежка и късна компликация на органна трансплантация, но ХЖНIV са най-голямата засегната група пациенти. Напреднал имунен дефицит се среща често, но не е задължителен за развитие на PML. Въпреки, че болестта се проявява обикновено при CD4 АБ <100 кл/μl, може да възникне и при CD4 АБ ≥200 кл/μl. Прогнозата е лоша без АРТ и смъртта настъпва след 3-6 месеца. АРТ забавя прогресията на болестта и дори е възможна пълна ремисия. *Клиничната картина* е много пъстра, поради различната локализация на полетата на демиелинизация. Когнитивните разстройства могат да варират от леки нарушения в концентрацията до деменция и фокални неврологични дефицити. Най-често се наблюдават моно-, хемипарези, нарушен говор и зрение, дизартрия, дисфагия, атаксия, гърчове и ментални нарушения. Неврологичните дефицити могат да бъдат изолирани и в началото се проявяват като дискретни координационни смущения, но бързо довеждат до значителна инвалидност. По-рядко симптоми са епилептични гърчове, хипестезия, фебрилитет и главоболие.

Диагнозата се потвърждава с радиологични и вирусологични изследвания. От радиологичните методи по-голяма стойност има МРТ (магнитно-резонансна томография). Лезиите в резултат на демиелинизация се визуализират като нееднородни хиперинтензни зони в T-2 отвеждане, хипоинтензни в T-1 отвеждане и почти винаги са асиметрични. Рядко могат да обхванат цяла хемисфера. Най-честата локализация на демиелинизацията е парието-окципитална или перивентрикуларна.

PCR за доказване на JCV от ликвор.

Лечение. Няма специфично лечение с доказан ефект за ремисия на заболяването. Експериментални лечения са провеждани с Foscarnet, Interferon, Cytosine arabinoside, Cidofovir, Camptothecin без доказан ефект.

3.1.9. Туберкулоза

Туберкулозата (ТВ) може да бъде първа проява на HIV инфекция. HIV повишава честотата на реактивация на *Mycobacterium tuberculosis* и скъсява латентния период на туберкулозата. Микобактериозите заемат водещо място в клиничния спектър на СПИН. Над 55% от HIV инфектираните лица са с туберкулоза. Нарастването на броя на болните с туберкулоза сред ХЖНIV, включително туберкулоза, резистентна на туберкулозостатичната терапия (MDR) повишава риска от разпространение на ТВ в обществото. Ко-инфектираните с *Mycobacterium tuberculosis* и HIV е 20-30 пъти по-вероятно да развият активна туберкулоза в сравнение с хората без HIV. В ранните периоди на HIV инфекцията, клиничните симптоми на ТВ са сходни с тези при HIV неинфектираните – фебрилитет, отпадналост, нощни изпотявания, загуба на тегло и типични радиологични находки – инфилтрат в горния белодробен лоб (без/ с кавитация), увеличени медиастинални лимфни възли. При напреднал имунен дефицит по-рядко



се установяват каверни, по-честа находка е интраторакалната лимфаденомегалия и плеврален излив. Рентгенографията може да бъде нормална, затова се препоръчва КТ. Прогресирането на имунния дефицит довежда до лимфохематогенно разпространение на *Mycobacterium tuberculosis* с развитие на милиарна/ дисеминирана ТВ или локализирана екстрапулмонална.

Милиарната/ дисеминирана ТВ е с типична рентгенографска находка. При фебрилни пациенти с коремна болка и асцит трябва да се изключи перитонеална ТВ.

Екстрапулмоналните локализации на ТВ са предимно при CD4 АБ < 200 кл/μL. Цервикален лимфаденит с формиране на абсцес и гренажна фистула, на фона на фебрилитет и отпадналост. *ТВ менингит* има неясни начални симптоми, непостоянно главоболие, повръщане, последвани от фебрилитет и МРС (менигорадикулерен синдром). Чести са моно-, хеми-, или парапарези и специално парези на III и VI ЧМН (черепномозъчен нерв), както и гърчове и загуба на съзнание. Изследването на ликвор е спешно! Други екстрапулмонални локализации са: перикардит, остеоартрит, ТВ на урогениталния тракт и кожата.

Диагноза: 2-3 проби храчки за културелно изследване и директна микроскопия (ДМ) за търсене на киселинно устойчиви бактерии (КУБ). Важно е пробите да са ≥ 3-5 мл и да са от долните дихателни пътища. Откриване на нуклеиновата киселина на MBT (Xpert MBT) и хемокултура при дисеминираните клинични форми.

3.1.10. Други бактериални инфекции

Нетуберкулозни микобактериози – предимно при ХЖНІV със CD4 АБ < 200 кл/μL. Най-често *M. avium intracellulare* – белодробна и висцерална туберкулоза.

Кокови бактериални инфекции. Най-често протичат като сепсис, с дисеминирани ектими, акне-подобни екзантеми, папуло-пустулозен обрив;

Enterobacteriaceae предизвикват тежки ентероколити и сепсис. *Рецидивираща бактериемия от нетифоидни Salmonella spp* е СПИН дефинираща.

Сифилис - среща се два пъти по-често при ХЖНІV, има тежко протичане на вторичен луес с хеморагично-некротичен екзантем, невруелус с картината на менингит.

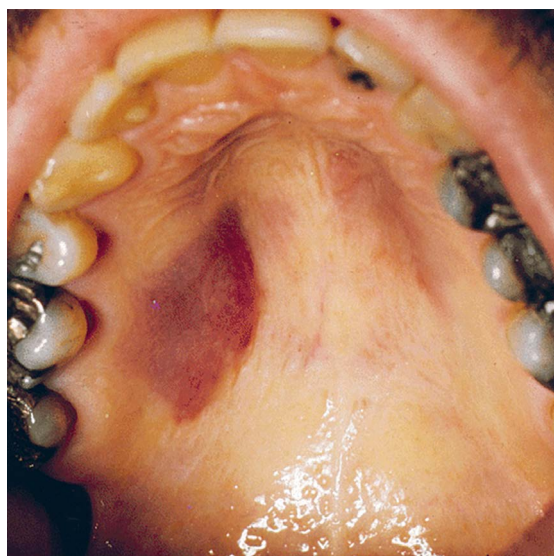
3.2. Неоплазми

3.2.1 Сарком на Kaposi (KS) често е повод за откриване на СПИН (в 45% от MSM). Причинителят е Human Herpes Virus 8 (HHV-8), който се предава по полов път, чрез кръв и слюнка. По кожата (лицето, върха на носа, клепачите, ретроаурикуларно, по врата, трупа и крайниците) се наблюдават малки виолетово-кафеникави петна, които постепенно нарастват под формата на туморчета на широка основа. В около 50% от случаите лезиите се развиват и по лигавиците (устната и гениталната лигавици – небце, венци, glans penis), както и във вътрешните органи. HIV асоциираната форма няма преференциална локализация, но в 50% от случаите е по устната и гениталната лигавици – небце, венци и glans penis.



При ангажиране на лимфната система се развива ангиосаркоматоза с фулминантно протичане и летален изход за няколко месеца.

KS е СПИН дефиниращо заболяване. Агресивно протичане с летален изход е обичайно за напреднал и нелекуван СПИН. Средната преживяемост, след поставяне на диагнозата KS е < 1 г. АРТ драстично понижи честотата на KS при ХЖНIV и клиничното протичане стана далеч по-малко агресивно.



3.2.2 Малигнени лимфони

Развиват се бързо и агресивно и имат летален изход в рамките на няколко месеца или дори седмици: М. Hodgkin и неходжкинови лимфони (НХЛ).

С въвеждането на АРТ и удължаване живота на ХЖНIV, се увеличава рискът от развитие на лимфони в хода на инфекцията. Малигнените лимфони при ХЖНIV са изключително хетерогенни, но имат някои общи клинични характеристики: агресивен растеж, диагностициране в напреднал стадий, чести екстранодуларни прояви, незначително терапевтично повлияване, висока степен на релапси и общо неблагоприятна прогноза. *По-характерни симптоми* са фебрилитет, нощно изпотяване, редукция на телгто, обща отпадналост и бързо влошаване на състоянието. Екстранодуларните



симптоми често включват поражение на стомашно-чревния тракт, черния дроб и костния мозък и предизвикват допълнителни клинични прояви според локализацията си.

Най-важните неблагоприятни прогностични фактори за развитието на HIV-асоциирани НХЛ са: *наивни пациенти* (ХЖНIV нелекувани с антиретровирусна терапия), мъже които правят секс с мъже (MSM), възраст над 35 години и нисък брой на CD4 клетките. Съотношението мъже: жени при НХЛ в общата популация е 2:1. При ХЖНIV системният НХЛ е еднакво разпространен и в двата пола. За разлика от него, първичният ефузионен лимфом почти винаги се развива у мъже. НХЛ е най-честото злокачествено заболяване при възрастни и деца, инфектирани с HIV. Той представлява 65% от всички тумори при ХЖНIV. Приблизително 2% от децата развиват НХЛ като СПИН-дефиниращо заболяване. Лимфомът на Бъркит, имунобластният лимфом и първичният лимфом на централна нервна система (ПЛЦНС) са най-честите лимфоми при деца.

Първичните лимфоми на ЦНС обикновено дебютират с епилептични гърчове, личностни промени, главоболие, парези и парализи и са късна компликация на HIV инфекцията. Пациентите имат лоша прогноза с преживяемост под 3 месеца. Препоръчаното лечение при HIV-инфектирани пациенти с първичен лимфом на ЦНС е комбинация от химиотерапия и лъчетерапия. Много важно е провеждането на АРТ. Прилагани са и други антивирусни лекарствени продукти като Ganciclovir, Foscarnet и Interleukin 12 с неубедителен ефект. Препоръчва се и приложение на Dexamethasone за намаляване на мозъчния оток.

Меланом, карцином на тестисите, първичен хепатоцелуларен карцином, карциноми на езика, на дебелото черво също се срещат с по-голяма честота при ХЖНIV.

3.3. Неврологични увреждания при пациенти с HIV

Неврологичните увреждания могат да бъдат първите клинични прояви на HIV инфекцията (10-15%), да се появят в хода на инфекцията (при 35-50% от инфектираните), или се установяват при аутопсия в 75-90%.

Класификацията на свързания със СПИН неврологичен синдром включва: (1) първично HIV неврологично заболяване (HIV е основният етиологичен агент); (2) вторично или опортюнистично неврологично заболяване (опортюнистични инфекции и тумори при имunosупресия); (3) свързано с лечението неврологично заболяване (като възпалителен синдром на възстановяване на имунната система [IRIS]). HIV -асоциираното неврологично заболяване може да бъде: енцефалит, миелит, невропатии с демиелинизация, асептичен менингит, тежък менингит, дължащ се на *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, първични лимфоми на ЦНС, туберкулоза на ЦНС (менингит, туберкуломи). Общият термин „свързано с HIV неврокогнитивно разстройство“ (HAND) се използва за описание на пациенти с HIV с различни нива на неврокогнитивен дефицит. HAND се разделя допълнително на: асимптоматично неврокогнитивно увреждане - субклиничен спад в когнитивните способности, леко неврокогнитивно разстройство и деменция, свързана с HIV (най-тежката форма). Тези когнитивни синдроми са свързани с лошо придържане към АРТ и са рисков фактор за намалена преживяемост.



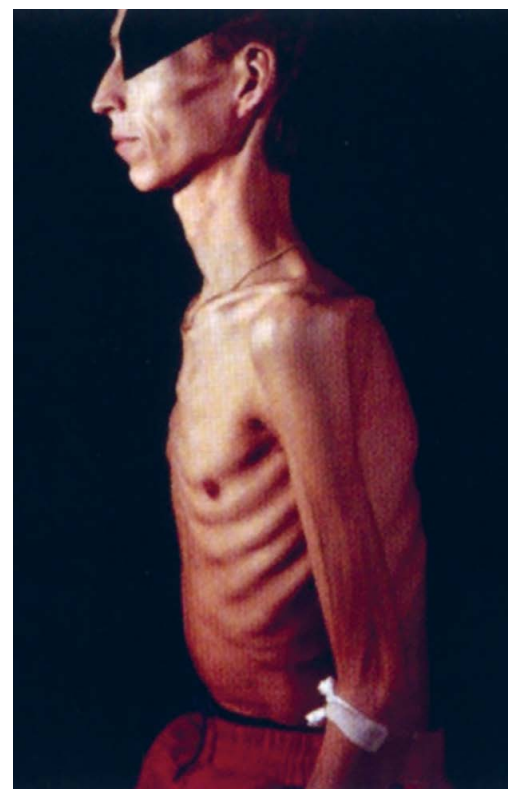
ВИД НА HAND (КРИТЕРИИ НА FRASCATI)

Асимптомно неврокогнитивно разстройство (ANI)	Дефицит в когнитивната функция в два или повече функционални домена установен при НП тестуване . Нарушенията не повлияват ежедневието на пациента.
HIV-свързано минимално неврокогнитивно разстройство (MND)	Минимално повлияване на ежедневните дейности: намалена острота на мислене анамнестично/обективно
HIV-свързана деменция (HAD)	Подчертан когнитивен и моторен дефицит

Клиничната характеристика и терапия са посочени при съответните опортюнистични инфекции и неоплазми.

3.4. Синдром на отслабване (Wasting syndrome - WS).

Дефинира се като непрегизвикано понижение на теглото с $\geq 10\%$, съчетано с диария, продължаваща повече от 30 дни, силна отпадналост и/или фебрилитет, без явна инфекция. В миналото е чест при ХЖНIV, но понастоящем се среща рядко (14%). Загубата на тегло остава рисков фактор за фатален изход, дори в ерата на АРТ. ХЖНIV с класически WS са екстремно слаби и с висок риск за развитие на опортюнистични инфекции и когнитивни нарушения. Причините са комплексни. Трябва да се изключат опортюнистични инфекции (TB, криптоспоридиоза, микроспоридиоза), метаболитни нарушения, хипогонадизъм, малнутриция, малабсорбция. Да се уточни психичното състояние на пациента и вида АРТ, ако приема такава. Терапията е продължителна и често изисква сътрудничество с гастроентеролог и психолог.





3.5. Клинично протичане на HIV инфекцията при новородени, деца

При повечето новородени физикалното изследване не показва отклонения. Началните симптоми могат да бъдат дискретни и неспецифични (лимфаденопатия, хепатоспленомегалия, изоставане в растежа, хронична или рецидивираща диария, интерстициална пневмония или орална кандидоза). Дълготрайното им персистиране е типично. При вътреутробно инфектиране с HIV децата са недоносени, хипотрофични с различни неврологични нарушения. Първите признаци най-често се явяват след 5-10 мес. – упорита кандидоза, пневмоцистна пневмония, упорита диария, изоставане във физическото и ПМР (психо-моторното развитие), рецидивиращи инфекции с *H. influenzae*. При кърмачета родени от HIV+ майка, поставянето на диагнозата се усложнява от наличие на пасивно предадени АТ, които могат да персистират 18 мес. HIV инфекцията у децата се доказва след 18 мес. с ELISA, потвърдителен тест – Western blot. Определяне на HIV RNA (PCR) позволява ранна диагноза.



Педиатричен херпес зостер



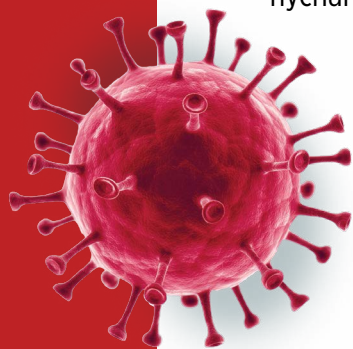
Подуване на паротидните жлези при дете

Диагноза HIV/СПИН се подозира при съответни епидемиологични данни - лица от рискови групи, или с рисково поведение, суспектни клинични симптоми и лабораторни отклонения.

Диференциална диагноза при СПИН: сепсис, неоплазми, хемопатии, колагенози, вродени или други придобити имунодефицитни състояния.

Пропусната диагноза. Неразпознаването на СПИН индикаторно състояние може да има тежки последици, включително смърт на пациента.

Най-често пропусканите СПИН индикаторни състояния са *левкоцитопения, тромбоцитопения и орална кандидоза*. Момчетата са изложени на по-висок риск от пропусната диагностика на HIV, въпреки наличието на индикаторно състояние.



Исторически данни и настоящи препоръки за провеждане на антиретровирусна терапия

Инфекцията с HIV продължава да бъде глобален проблем поради пандемичния си характер и невъзможност за пълна ерадикация на вируса. От началото на епидемията, с HIV са били инфектирани около 88.4 милиона човека. По данни на Световната здравна организация, към края на 2023 година инфектираните с HIV са 39.9 милиона (36.1–44.6 милиона), като от тях около 77% са на антиретровирусна терапия и при 72% е постигнат неоткриваем вирусен товар – т.е. те не са заразни. Новоинфектираните през 2023 г. са 1.2 млн, а починалите за годината са около 630000. Броят на заразените с HIV е намалял до 0,17 [0,13–0,21] на 1000 неинфектирано население през 2023 г. В сравнение с 0,32 [0,25–0,40] през 2010 г. (<https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>)

България е една от страните, които все още са с ниска честота на заболяването. По данни на Европейския център за контрол на заболяванията (ECDC), честотата на нови инфекции на 100 000 души население в България през 2023 г. е била 3.9 в сравнение с 5.3 за ЕС/ЕИО. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV_Surveillance_Report_2024.pdf

1. Антиретровирусна терапия - лекарствени продукти

Понастоящем HIV инфекцията е превърната в хронично заболяване със значителна продължителност на живота на пациентите, при придържане към подходящата антиретровирусна терапия (АРТ). Развитието на АРТ бележи един от най-грамотичните проgrese в историята на медицината. Azidothymidine (AZT) е първият антиретровирусен лекарствен продукт, одобрен за приложение през март 1987 г. Лекарственият продукт е от групата на нуклеозидните инхибитори на ензима обратна транскриптаза (NRTI). Лекарственият продукт не води до продължителен успех като монотерапия, което се установява и за следващите нуклеозидни аналози zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), и stavudine (d4T), въведени съответно между 1991 г. и 1994 г.

През м.септември 1995 г., резултатите от Европейско – Австралийското проучване DELTA и Американското проучване ACTG 175 показват, че комбинацията от два нуклеозидни аналога е по-ефективна от провежданата до момента монотерапия. В следващите няколко месеца започват и първите проучвания на нов клас антиретровирусни лекарствени продукти (ARV) - протеазни инхибитори (PIs). Проучванията на първите три PIs - Ritonavir, Saquinavir и Indinavir, показват значителен успех, което води до бързото им одобрение. Данните от едно проучване (ABT-247) показва, че добавянето на Ritonavir към груп протеазен инхибитор, т.нар. „бустиране“, повишава плазмената концентрация на групия протеазен инхибитор и понижава честотата на смъртните случаи от СПИН от 38 % на 22 %.

През м.юни 1996 г., на Световната Конференция по СПИН във Ванкувър се докладва нова комбинирана терапия за HIV, наречена високоактивна антиретровирусна терапия (highly active antiretroviral therapy - HAART). За три години от 1994 до 1997 г., процентът на нелекуваните пациенти в Европа се понижава от 37 % на 9 %, докато процентът на пациентите на HAART нараства от 2 % на 64 %.

Третият клас ARV е въведен през юни 1996 г. с одобряването на първия нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTIs) – Nevirapine.

По-новите класове лекарствени продукти - CCR5-антагонисти, инхибитори на фузията, интегразни инхибитори, инхибитори на прикрепването и капсидни инхибитори, дават възможност за лечение както на нелекувани, така и на лекувани пациенти с възникнала лекарствена резистентност.

Съвременните терапевтични режими съществено се различават от тези при въвеждане на HAART. Понастоящем има комбинирани лекарствени продукти, съдържащи цял лекарствен режим и с еднократен прием за деня. С помощта на съвременната АРТ, продължителността на живота на HIV-инфектираните лица не се различава съществено от тази на неинфектираните. Терапията обаче трябва да бъде непрекъсната. С увеличаване на познанията за АРТ, много от препоръките за провеждане на лечение се ревизират. Според съвременните европейски и американски ръководства всички HIV-инфектирани пациенти трябва да започнат лечение с комбинирана антиретровирусна терапия (АРТ) възможно най-рано, независимо от имунния статус.

Към момента има над 30 одобрени ARV, групирани в зависимост от механизма си на действие в шест групи. Целите на АРТ, определени от ръководството на US Department of Health and Human Services, включват редукация на HIV-свързаната заболяемост и смъртност, подобро качество на живот, възстановяване и запазване на имунната функция и контрол върху репликацията на HIV. Тези цели са достигнати, когато HIV-RNA е с по-ниска стойност от тази, която може да се определи с наличните диагностикуми. Днес този лимит е ниво на HIV-RNA < 20-50 copies/mL.

Таблица 5 .Антиретровирусни лекарствени продукти

Нуклеоз/тидни Инхибитори (NRTIs)	Ненуклеозидни Инхибитори (NNRTIs)	Протеазни инхибитори (PIs)	Интегразни Инхибитори (INSTIs)	Фузионни Инхибитори (FIs)	CCR-5 антагонисти	Инхибитори на прикрепването	Капсидни инхибитори
Zidovudine (AZT)	Nevirapine (NVP)	Saquinavir (SQV)	Raltegravir (RAL)	Enfuvirtide (T20)	Maraviroc (MVC)	Fostemsavir (FTR)	Lenacapavir (LEN)
Didanosine (ddI)	Delavirdine (DLV)	Indinavir (IDV)	Elvitegravir (EVG)		Cenicriviroc**	Ibalizumab*** (IBA)	
Stavudine (d4T)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)	Dolutegravir (DTG)				
Lamivudine (3TC)	Etravirine (ETR)	Nelfinavir (NFV)	Bictegravir (BIC)				
Abacavir (ABC)	Rilpivirine (RPV)	Lopinavir (LPV)	Cabotegravir (CAB)				
Emtricitabine (FTC)	Doravirine (DOR)	Fosamprenavir (FPV)					
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Dapivirine* (TMC120)	Tipranavir (TPV)					
Tenofovir alafenamide (TAF)		Atazanavir (ATZ)					
		Darunavir (DRV)					

* Използва се само за преекспозиционна профилактика на жени в интравагинални пръстени

** Намира приложение повече за лечение на неалкохолна стеатохонепатит, отколкото за HIV

*** Моноклонално антитяло

• Отбелязаните лекарствени продукти в червено са налични в България

Обичайните комбинации за започване на антиретровирусна терапия са :

I. Два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза + един интегразен инхибитор (2 NRTIs + 1 INSTI)

II. Два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза + един протеазен инхибитор (2 NRTIs + 1 PI)

III. Два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза + един ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (2 NRTIs + 1 NNRTI).

За намаляване на дългосрочната токсичност, при определени критерии се използват и комбинации от два лекарствени продукта:

I. Един нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза + един интегразен инхибитор (1 NRTIs + 1 INSTI)

II. Един нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза + един бустиран протеазен инхибитор (1 NRTIs + 1 PI/b)

III. Един ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза + един интегразен инхибитор (1 NNRTIs + 1 INSTI)

IV. Един интегразен инхибитор + един бустиран протеазен инхибитор (1 INSTI + 1 PI/b)

Таблица 6. Комбинирани антиретровирусни лекарствени препарати

Лекарствен продукт	Tun
AZT+3TC (Combivir)	Два NRTIs
AZT+3TC+ABC (Trizivir)	Три NRTIs
3TC+ABC (Kivexa, Epzicom)	Два NRTIs
TDF+FTC (Truvada)	Два NRTIs
TAF+FTC (Descovy)	Два NRTIs
LPV+RTV (Kaletra)	Бустиран PI
DRV+COBI (Resolsta)	Бустиран PI
EFV+TDF+FTC (Atripla)	един NNRTI + два NRTIs
TDF+FTC+RPV (Covimplera, Eviplera)	един NNRTIs + два NRTIs
TAF+FTC+RPV (Odefsey)	един NNRTI + два NRTIs
TDF+FTC+EVG/c (Stribild)	един бустиран INSTI+ два NRTIs
TAF+FTC+ EVG/c (Genvoya)	един бустиран INSTI+ два NRTIs
3TC+AVC+DTG (Triumeq)	един INSTI+ два NRTIs
TAF+FTC+DRV/c (Simtuza)	един бустиран PI+ два NRTIs
TAF+FTC+BIC/c (Biktarvy)	един бустиран INSTI+ два NRTIs
DTG+RPV (Juluca)	един INSTI+ един NNRTI
DTG+3TC (Dovato)	един NRTI + един INSTI
CAB+RPV (Cabenuva)	един INSTI+ един NNRTI

ARV за лечение на пациенти с HIV са отбелязани в Таблица 5, а тези които в настоящия момент са включени в комбинирани таблетки са отбелязани в Таблица 6. Основните групи ARV са както следва: нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs), протеазни инхибитори (PIs), интегразни инхибитори (INSTIs), инхибитори на фузията (FIs), инхибитори на навлизането (EIs), инхибитори на прикрепването и капсулни инхибитори.

Таблица 7. Препоръчителни антиретровирусни режими за наивни пациенти

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ РЕЖИМИ		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 негативен HBsAg негативен	I (ABC: HLA-B*57:01, CC risk) II (Повишаване на теглото (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (повишаване на теглото (BIC, TAF))
TAF/FTC или TDF/ XTC + DTG		II (Повишаване на теглото (DTG, TAF)) III (TDF - бъбречна и костна токсичност - TAF)
TAF/FTC или TDF/ XTC + RAL qd или bid		II (Повишаване на теглото (RAL, TAF)) III (TDFбъбречна и костна токсичност - TAF) IV (RAL: дозиране)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG или 3TC/DTG	HBsAg негативен HIV-VL < 500,000 copies/mL Не се препоръчва след провал на PrEP	II (Повишаване на теглото (DTG)) V (3TC/DTG не се препоръчва след провал на PrEP)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC или TDF/ XTC + DOR или TDF/3TC/DOR		II (Повишаване на теглото (TAF)) III (TDF: бъбречна и костна токсичност - TAF) VI (DOR: не при HIV-2)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC или TDF/ XTC + EFV или TDF/FTC/EFV	Преди лягане или 2 часа преди вечеря	II (Повишаване на теглото (TAF)) III (TDF - бъбречна и костна токсичност - TAF) VII (EFV:невро-психиатрични странични ефекти. HIV-2или HIV-1 група 0, дозиране)
TAF/FTC или TDF/ XTC + RPV или TAF/FTC/RPV или DF/FTC/RPV	Брой на CD4 клетки > 200 клетки/ μ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Не при употреба на ме- дикаменти, понижаващи стомашното pH С храна	II (Повишава теглото (TAF)) III (TDF: бъбречна и костна токсичност. TAF дозиране VIII (RPV: не при HIV-2)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC или TDF/ XTC + DRV/c или DRV/r или TAF/ FTC/DRV/c	С храна	II (Повишава теглото (TAF)) III (TDF: бъбречна и костна токсичност - TAF) IX (DRV/r: CC risk) X (Лекарствени взаимодействия)

АРТ се изписва ежемесечно, съгласно Наредба 34 за реда за заплащане от държавния бюджет на лечението на българските граждани за заболявания, извън обхвата на задължителното здравно осигуряване от 25.11.2005 г. на МЗ.

Самите ARV се съхраняват в аптеките на съответните лечебни заведения, където се намира отделението или сектора. **Терапията се финансира от МЗ и е безплатна за пациента, независимо от здравно-осигурителния му статус.** Пациентът я получава срещу рецепта, изписана от лекарите в отделението или сектора, при амбулаторно посещение. Рецептите за АРТ се изписват с максимален срок от 3 месеца, в зависимост от състоянието на пациента.

АРТ е индивидуализирана – прецизира се според възраст, пол (бременни или жени в детеродна възраст), имунен статус, вирусен товар, коинфекции (хепатит В, С, туберкулоза), придружаващи заболявания, удобство за пациента (еднотаблеткови режими, обвързаност с хранене).

Пациентът на антиретровирусна терапия се мониторира, като през първата година от терапията се взимат кръвни изследвания съответно през 1 до 3 месеца като се следят: пълна кръвна картина, биохимични изследвания, имунен статус (CD панел вж. стр. 12), вирусен товар (HIV RNA – вирусни копия/ml). При ефективна терапия и придържане на пациента към терапията, вирусният товар трябва да стане неоткриваем (<50 копия/ml) до 6-ия месец от лечението. Ако това не се случи, влизат в съображение действителното придържане към терапията, наличието на съпътстващи заболявания и приемът на допълнителни лекарствени продукти, които могат да повлияят на абсорбцията на ARV.

При недостигане на неоткриваем вирусен товар до 6 месеца от началото на лечението и добро придържане на пациента към терапията се прави отново тест за резистентност и при налична такава се сменя антиретровирусната терапия, съответно на резултатите от теста за резистентност.

АРТ режимът се променя и при персистиращи субективни оплаквания на пациента, които могат да бъдат свързани с терапията или отклонения в биохимичните показатели, които се проследяват регулярно и също могат да бъдат свързани с терапията.

При поддържане на неоткриваем вирусен товар повече от една година, изследвания на пациента могат да бъдат взимани по-рядко (на 6 месеца), а антиретровирусна терапия се изписва на всеки 3 месеца.

Ефективната АРТ е тази, която води до трайна вирусна супресия (неоткриваем вирусен товар), добър имунен отговор (имунологично възстановяване) и има минимална дългосрочна токсичност.

Лекарствените взаимодействия на антиретровирусните лекарствени продукти могат да бъдат проверявани на следния линк:

<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

2. АРТ – нежелани лекарствени реакции по класове лекарствени продукти

NRTIs – нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

NNRTIs – ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

PIs – протеазни инхибитори

INSTIs – интегразни инхибитори

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
NRTIs	
Abacavir (ABC)	Обрив Гагене* Диария* IND *Системен синдром на хиперсензитивност (HLA В*57:01 зависим)
Zidovudine (ZDV) ⁽ⁱⁱ⁾	Пигментация на ноктите Стеатоза Миопатия Рабдомиолиза Липоатрофия Дислипидемия Хиперлактатемия Анемия
Lamivudine (3TC)	
Emtricitabine (FTC)	
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Хепатити ↓ Костна минерална плътност Остеомалация ↑ Повишен риск от фрактури ↓ eGFR Синдром на Фанкони
Tenofovir alafenamide (TAF) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Нарастване на теглото

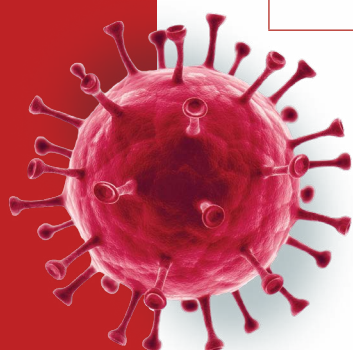
- Отнася се за нежелани реакции, наблюдавани във връзка с реакции на свръхчувствителност

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ
NNRTIs	
Efavirenz (EFV)	ОбриВ Хепатити Невропсихиатрични ефекти, включващи: депресия, нарушения в съня, главоболие Дислипидемия Гинекомастия ↓ Плазмени нива 25 (ОН) vitamin D
Etravirine (ETV)	ОбриВ
Nevirapine (NVP)	ОбриВ* Хепатити* *Системна хиперсензитивност (зависимост от брой на CD4 клетки и пол)
Rilpivirine (RPV)	ОбриВ Хепатити ↓ eGFR ^(iv) Депресия Нарушения в съня Главоболие
Doravirine (DOR)	Нарушения в съня Главоболие

- Отнася се за нежелани реакции, наблюдавани във връзка с реакции на свръхчувствителност

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ
PIs	
Atazanavir (ATV)(v)	Гадене и диария^(vii) Хипербилирубинемия Жълтеница Холелитиаза ↓ eGFR Нефролитиаза Дислипидемия
Darunavir (DRV)(v)	ОбриВ Гадене и диария^(vii) IHD Нефролитиаза Дислипидемия
Lopinavir (LPV)	Гадене и диария^(vii) IHD ↓ eGFR Дислипидемия

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ
БУСТЕР	
Ritonavir (RTV)	Гадене и диария ↓ eGFR ^(iv) Дислипидемия
Cobicistat (COBI)	Гадене и диария ↓ eGFR ^(iv) Дислипидемия
ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ
INSTIs	
Raltegravir (RAL)	Гадене Миопатия Рабдомиолиза Нарушения в съня Главоболне Увеличаване на телото Синдром на системна хиперсензитивност^(viii)
Dolutegravir (DTG)	Обриб Гадене ↓ eGFR ^(iv) Нарушения в съня Главоболне Увеличаване на телото Синдром на системна хиперсензитивност (<1%) Минимално не-сигнификантно повишаване на честотата на дефекти в невралната тръба ^(ix)
Elvitegravir (EVG/c)	Гадене Диария ↓ eGFR ^(iv) Нарушения в съня Главоболне Увеличаване на телото
Bictegravir (BIC)	↓ eGFR ^(iv) Нарушения в съня Главоболне Увеличаване на телото
Cabotegravir (CAB)	Реакция на местото на инжектиране(x) Нарушения в съня Главоболне Пирексия (xi)



ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ
ИНХИБИТОРИ НА НАВЛИЗАНЕТО	
Ibalizumab	ОбриВ Гадене Диария Световъртеж Главоболие
Fostemsavir (FTR)	ОбриВ Гадене Повръщане Коремна болка Диария Главоболие
Maraviroc (MVC)	Хепатити Постурална хипотензия
Enfuvirtide (ENF)	Нодули в областта на инжектиране Хиперсензитивност
I. „Чести ефекти“ (събития, очаквани при най-малко 10% от лекуваните индивиди), в удебелен шрифт • „Тежки ефекти“ (събития, които могат да изложат живота на човек на риск и представляват спешна медицинска помощ), в червено • „Нито чести, нито тежки ефекти“, в неубеделено черно II. Все още се предлага, но като цяло не се препоръчва поради токсичност III. TDF и TAF са пролекарства на tenofovir. TDF, но не и TAF, може да има токсичност за бъбреците и костите, особено когато се прилага едновременно с RTV или COBI бустер. TDF, но не и TAF, намалява плазмените липиди. TAF, но не и TDF, може да доведе наддаването на тегло, особено когато се прилага едновременно с DTG или BIC. IV. Поради инхибиране на бъбречната тубулна креатининова секреция, без да се засяга самата гломерулна филтрация. V. ATV може да се използва небустиран или бустиран с ниска доза RTV или COBI, свързаните с ATV неблагоприятни ефекти са по-чести при бустиране. DRV може да се използва подсилен с ниска доза RTV или COBI. И двете ниски дози RTV и COBI като бустери могат да причинят леки храносмилателни проблеми и повишаване на липидите (ниски дози RTV повече от COBI). ИБС се съобщава само при бустиран с ritonavir DRV (няма данни при бустиран от COBI DRV, въпреки че липидните ефекти са по-слаби). VI. Все още наличен, но рядко използван. Изисква бустиране. VII. Честотата и тежестта се различават при отделните PIs. VIII. DRESS синдром, докладван в няколко случая, потенциално свързан с HLA-B*53. IX. Вижте Лечение на бременни жени или жени, обмислящи бременност. X. CAB се предлага в перорални или инжекционни форми; реакциите на мястото на инжектиране са неблагоприятен ефект от инжекционния CAB. Пирексията включва усещане за топлина или повишена телесна температура	

- Отнася се за нежелани реакции, наблюдавани във връзка с реакции на свръхчувствителност

3. Стратегия 90-90-90 на ООН

През декември 2013 г. Координационният съвет на Съвместната програма на ООН за HIV и СПИН (UNAIDS) призова UNAIDS да подкрепи усилията, на държавите и регионите за установяване на нови цели за разширяване на лечението на HIV след 2015 г. В отговор на това през 2014 г. е приета т.нар. стратегия 90-90-90:

- До 2020 г. 90% от всички хора, живеещи с HIV да знаят своя статус.
- До 2020 г. 90% от всички хора с диагностицирана HIV инфекция да получават непрекъсната АРТ
- До 2020 г. 90% от всички хора, получаващи АРТ, да достигнат оптимална вирусна супресия.

След 2020 г., тези цели бяха променени съответно на 95-95-95-95:

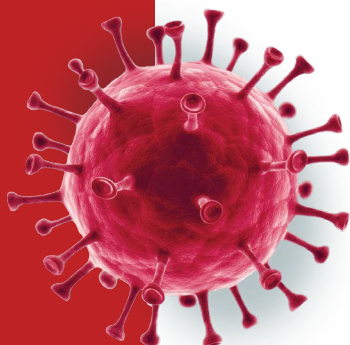
- До 2030 г. 95% от всички хора, живеещи с HIV да знаят своя статус.
- До 2030 г. 95% от всички хора с диагностицирана HIV инфекция да получават продължителна антиретровирусна терапия.
- До 2030 г. 95% от всички хора, получаващи антиретровирусна терапия, да достигнат оптимална вирусна супресия.
- До 2030 г. 95% от всички хора, живеещи с HIV да имат добро качество на живот.

В настоящия момент в глобален мащаб около 86 % от хората, живеещи с HIV в света знаят своя статус, 77 % са на антиретровирусна терапия и от тях около 72 % са достигнали оптимална вирусна супресия.

4. Пътят за лечение за пациент, диагностициран с HIV инфекция в България



- След потвърждаване на HIV +/- статус, което се извършва само в Националната референтна потвърдителна лаборатория по HIV към НЦЗПБ - София, пациентът получава персонален личен код, с което се цели запазване на анонимността му.

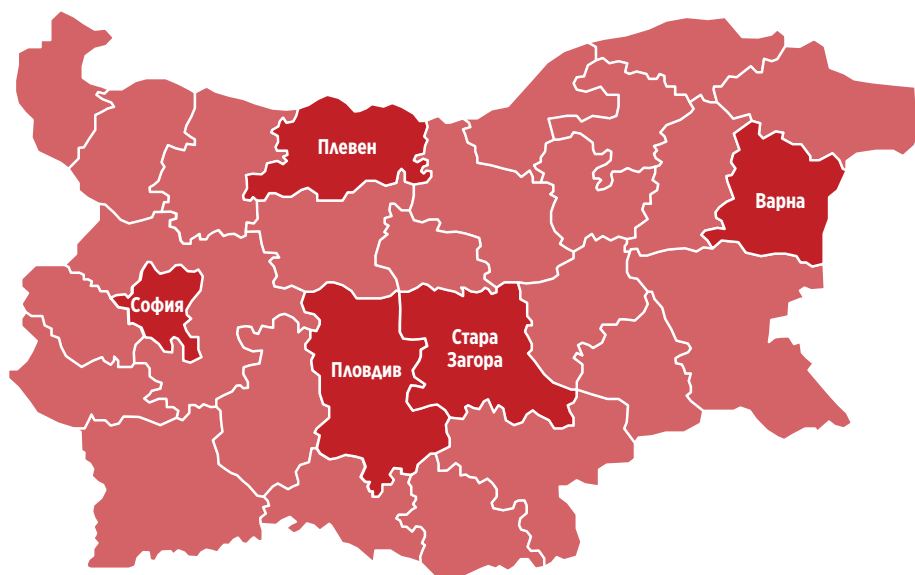


5. Лечебни заведения за лечение на ХЖНIV в РБългария

Пациентът бива насочен към едно от **петте лечебни заведения за лечение на HIV в България**, в градовете София, Пловдив, Варна, Плевен и Стара Загора.

Пациентът отива по **собствена воля** в съответното отделение или сектор, регистрацията няма принудителен характер. След регистрацията в отделението, пациентът се завежда на отчет, като се извършват първоначални изследвания, включващи имунен статус (CD панел), вирусен товар (HIV RNA копия/ml), тест за резистентност, хепатитни маркери, пълна кръвна картина, биохимични изследвания, микробиологични изследвания. Правят се рентгенография и абдоминална ехография. По преценка могат да бъдат назначени допълнителни изследвания – за туберкулоза, пневмоцистна пневмония, токсоплазмоза, други сексуално предавани инфекции. Ако се налага хоспитализация за HIV-асоциирано заболяване, пациентът се хоспитализира. Ако не се налага хоспитализация, АРТ се започва и провежда амбулаторно.

Лечебни заведения за лечение на ХЖНIV в Р България



- Отделение за лечение на придобита имунна недостатъчност, Клиника за лечение на вирусни хепатити, чревни инфекции и придобита имунна недостатъчност към СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ – София,

☎ 02 9023732
02 9023733
02 9023711
от 8.00 до 14.00
✉ sbalipb@abv.bg

- Сектор за лечение на пациенти с HIV, Инфекциозна клиника, база II на УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив, бул. „Пещерско шосе“ № 66; СПИН кабинет

☎ 032/60 27 46
032/60 27 41
032/60 27 45
✉ unihosp@unihosp.com

- Сектор за лечение на пациенти с HIV, Първа клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна. ул. „Цар Освободител“ № 100, гр. Варна

☎ 052302851
052 978 703
✉ office@svetamarina.com

- Сектор за лечение на пациенти с HIV, Инфекциозна клиника на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен. бул. „Георги Кочев“ 8А 5800 Плевен

☎ 064/ 886100
✉ umbal@umbalpln.com

- Сектор за лечение на пациенти с HIV, Клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Проф.Д-р Стоян Киркович“ – Стара Загора. ул. Генерал Столетов 2

☎ 042 698 420
0887664216
0887310727
✉ www.umbal-kirkovich.org

6. Диагностика и мониторинг на HIV инфекцията се извършва в:

- Национална референтна потвърдителна лаборатория по HIV, Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ), бул. Н. Столетов 44А
- Национална референтна лаборатория по имунология, НЦЗПБ, София 1504, бул. Янко Сакъзов №26

☎ 02 931 80 71
✉ hiv.lab@ncipd.org;
<https://www.ncipd.org/>

☎ 02 466 999 6/240 (7.30 – 14.30)
0884 993 155 (7.30 – 18.30)
В работни дни
✉ imlab@ncipd.org

РЗИ с КАБКИС (Кабинети за анонимно и безплатно консултиране и изследване за HIV/СПИН)

Министерство на здравеопазването:

<https://www.mh.government.bg/bg/informaciya-za-grazhdani/hiv-spin>
<https://www.mh.government.bg/bg/informaciya-za-grazhdani/hiv-spin/KABKIS>

РЗИ Благоевград, гр. Благоевград,
ул. „Братя Миладинови“ №2

☎ 073/88-87-01
✉ rzibl@rzibl.org

РЗИ Бургас, гр. Бургас,
ул. „Александровска“ № 120; ет.1

☎ 056/807 302
✉ rzi@rzi-burgas.bg;

РЗИ Варна, гр. Варна,
ул. „Брегалница“, №3, ет.5, ст.501

☎ (052) 665 271 - Кабинет СПИН
✉ rzi-varna@mh.government.bg

РЗИ Велико Търново, гр. Велико Търново,
ул. „Никола Габровски“ №23 стая 504

☎ 062/620161
rzi-vt@rzi-vt.bg;
✉ rzi-veliko_tarnovo@mh.government.bg

РЗИ Враца, гр. Враца; ж.к. Подбалканска,
ул. „Черни Дрин“ 2

☎ 087 914 4830
✉ rzi@rzi-vratsa.com

РЗИ Добрич, гр. Добрич,
ул. „Кирил и Методий“ № 57

☎ 058 600 614;
✉ rzi-dobrich.org

РЗИ Ловеч, гр. Ловеч

☎ 068/601-518
✉ rzi@rzi-lovech.bg

РЗИ Кюстендил, гр. Кюстендил,
ул. Тинтява 36

☎ 078 558 201
rzi@rzi-kn.net;
✉ rzi-kiustendil@mh.government.bg

РЗИ Кърджали, гр. Кърджали,
ул. Ген.Вл.Стойчев 2

☎ 036 160 295
✉ rzi.kj@rzi-kardjali.com

РЗИ Плевен, гр. Плевен,
ул. „Княз Александър Батенберг I“ №7

☎ 064 823 409
✉ rzi@rzi-pleven.com

РЗИ Пловдив, гр. Пловдив
ул. „Перущица“ №1 Южно крило, ет. I

+359 32 633 177
rzipd@plov.net
rzi-plovdiv@mh.government.bg

РЗИ Русе, гр. Русе
бул. „Придунавски“ № 68

0882 784 269
rzi@rzi-ruse.com

РЗИ Силистра, гр. Силистра, п.к 7500
ул.Петър Мутафчиев №82, етаж I, стая 110

office@rzi-silistra.com
086 / 816-118

РЗИ Сливен, гр. Сливен 8800
ул. „Пейо Яворов“ № 1

+359 44 616 2007
+35944616201
rzi-sliven@mbox.contact.bg

РЗИ Смолян, гр. Смолян 4700
бул. „България“ № 26

+359 301 632 93
rzi@rzi-smolyan.com

РЗИ Стара Загора, гр. Стара Загора,
ул. „Стефан Караджа“ № 10, ет. I, стая 116

042 631 009
rzi@rzi-sz.org

Столична РЗИ, гр. София,
ул. „Враня“ 20, ет. 5, ст. 520

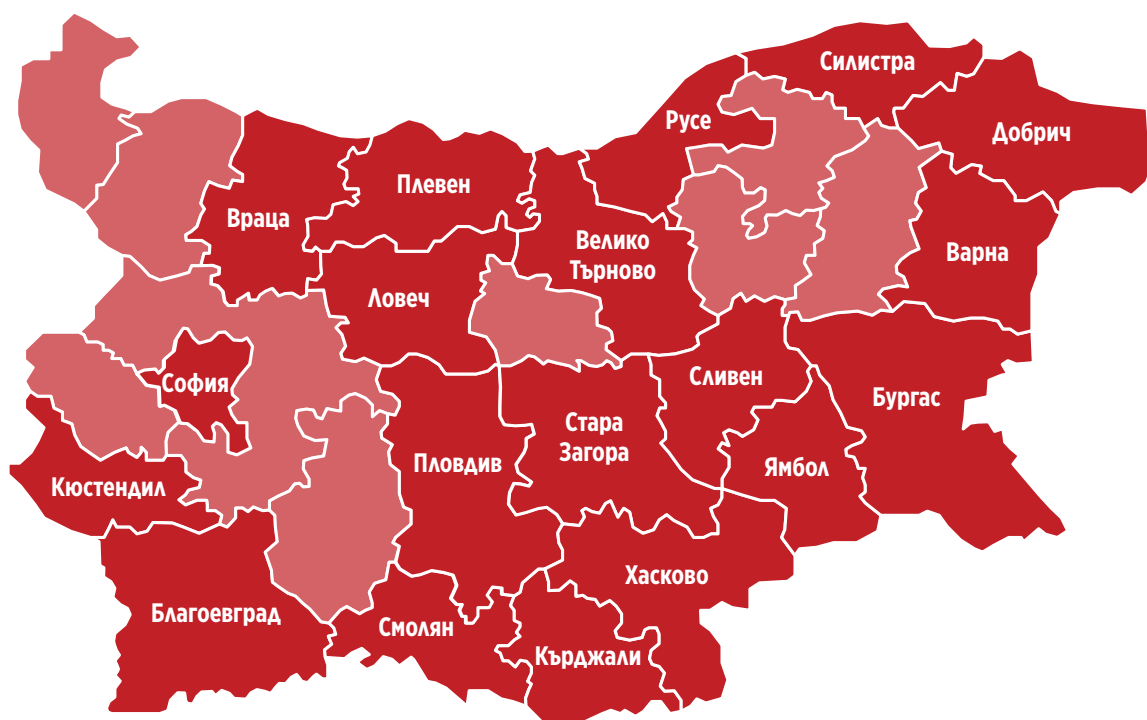
0882902710
0893061305
director@srzi.egov.bg

РЗИ Хасково, гр. Хасково,
пл. „Общински“ № 2

038 665 48
rzi-haskovo.org

РЗИ Ямбол, гр. Ямбол,
ул. „Димитър Благоев“ № 71

046-66-31-73
046-66-31-70
rzi-yambol@mh.government.bg



НАД УКАЗАНИЯТА РАБОТИХА:

Проф. г-р Мария Николова, гмн

Завеждащ Национална референтна лаборатория по имунология, НЦЗПБ

Доц . Ивайло Алексиев, гв

Завеждащ Национална референтна потвърдителна лаборатория по HIV, НЦЗПБ

Проф. г-р Мариана Стойчева, гмн

МУ гр. Пловдив

Проф. г-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, гмн

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина – МУ-София ;
СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров“

С подкрепа на :

БЪЛГАРСКОТО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Д-р Радко Тоцев- главен координатор

Проф. Асен Николов

Проф. Иван Костов

СТОЛИЧНА КОЛЕГИЯ НА БЛС

Д-р Станимир Качешмаров ОПЛ - главен координатор

Д-р Асен Мегжугиев

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

НАЦИОНАЛНА МРЕЖА НА ЗДРАВНИТЕ МЕДИАТОРИ

Проф. Ивайло Търнев, член на УС

ФИРМА МАРФАРМА СД ЕООД

Управител маг. фарм . Мариела Марчева

