

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

(проект)

Авторский коллектив:

ФБУН Центральный научно-исследовательский институт
эпидемиологии Роспотребнадзора, Федеральный научно-методический центр
по профилактике и борьбе со СПИДом:

В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева, Т.Н. Ермак, В.Г.
Канестри, В.И. Шахгильдян, Н.В. Козырина, В.В. Буравцова, Р.С. Нарсия,
А.В. Покровская, О.С. Ефремова, В.В. Коннов, Д.С. Коннов, У.А. Куимова,
А.А. Попова, О.Н. Хохлова

Научно-практический Центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у
беременных женщин и детей Минздрава России

Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю.

ЦНИИ Туберкулеза РАН

И.А. Васильева

ФГБОУВНО Российский университет дружбы народов

В.Н. Зимина

2014

Оглавление

		Стр.
	Сокращения	
	Введение, источники информации	
	Оценка силы и доказательности рекомендаций	
1	Постановка диагноза ВИЧ-инфекции	
1.1.	Установление факта инфицирования ВИЧ	
1.1.1.	Эпидемиологические критерии диагностики ВИЧ-инфекции	
1.1.2.	Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции	
1.1.3.	Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции	
1.1.3.1.	Обнаружение антител к ВИЧ	
1.1.3.2.	Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала	
1.1.3.3.	Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции	
1.2.	Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции	
1.2.1.	Классификация ВИЧ-инфекции	
1.2.2.	Характеристика стадий ВИЧ-инфекции	
1.2.3.	Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции	
1.3.	Определение случая СПИД	
1.4.	Состояния, связанные с ВИЧ-инфекцией, в МКБ-10	
2.	Диспансерное наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией	
2.1.	Обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции	
2.2.	Плановые обследования при диспансерном наблюдении до назначения АРВТ	
2.3.	Диспансерное наблюдение при проведении АРВТ	
3.	Лечение больных ВИЧ-инфекцией	
3.1.	Общие принципы лечения больных ВИЧ-инфекцией	
3.2.	Антиретровирусная терапия (АРВТ)	
3.2.1.	Показания для начала АРВТ у взрослых и подростков	
3.2.2.	Действия при выявлении показаний к АРВТ	
3.2.3.	Антиретровирусные препараты	
3.2.4.	Схемы АРВТ (характеристика и принципы составления)	
3.2.4.1.	Последовательность назначения схем АРВТ	
3.2.4.2.	Приоритетность выбора схем АРВТ	
3.2.4.3.	Антиретровирусные препараты и их сочетания, не рекомендуемые для проведения АРВТ	
3.2.5.	Оценка эффективности АРВТ	
3.2.6.	АРВТ первого ряда	
3.2.6.1	Предпочтительные и альтернативные схемы АРВТ	

	первого ряда	
3.2.7.	Схемы АРВТ, рекомендуемые особым группам пациентов	
3.2.7.1.	Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией	
3.2.7.2.	Женщины, у которых на фоне АРВТ не исключена беременность и рождение ребенка	
3.2.7.3.	Беременные	
3.2.7.4.	Пациенты с исходно низким количеством CD4+-лимфоцитов (< 50 клеток/мкл)	
3.2.7.5.	Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, больные с риском сердечно-сосудистой патологии	
3.2.7.6.	Пациенты с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами)	
3.2.7.7.	Пациенты с ВИЧ-2	
3.2.7.8.	Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГВ, В+D	
3.2.7.9.	Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС	
3.2.7.10.	Пациенты с ВИЧ-инфекцией и циррозом печени	
3.2.7.11.	Пациенты с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями почек	
3.2.7.12.	Пациенты с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом	
3.2.8.	Приемлемые схемы АРВТ и режимы приема антиретровирусных препаратов	
3.2.9	Изменение схемы АРВТ	
3.2.9.1.	Изменение схемы АРВТ при развитии непереносимости антиретровирусных препаратов	
3.2.9.2.	Смена АРВТ при недостаточной эффективности или потере эффективности ранее проводимого лечения	
3.2.9.3.	Изменение схемы АРВТ с целью оптимизации	
3.2.9.4.	Прерывание АРВТ	
3.2.10	Отражение наблюдения за пациентом в амбулаторной карте (истории болезни)	
3.3.	Формирование приверженности больного ВИЧ-инфекцией к диспансерному наблюдению и лечению	
3.3.1.	Определение приверженности лечению	
3.3.2.	Способы формирования приверженности лечению	
3.3.3.	Контроль приверженности лечению	
4.	Основные индикаторы качества оказания медицинской помощи взрослому больному ВИЧ-инфекцией	
5.	Постконтактная профилактика	
	Приложение 1 Лист-вкладыш в амбулаторную карту «Развитие заболевания»	
	Приложение 2 Диагностика нарушений	

	познавательной деятельности (нейрокогнитивных расстройств)	
	Приложение 3 Форма мониторинга нежелательных явлений антиретровирусной терапии	
	Приложение 4 Алгоритмы коррекции нежелательных явлений антиретровирусной терапии	
	Приложение 5 Скрининговое обследование для диагностики сопутствующих заболеваний	
	Приложение 6 Соотношение массы тела и роста	
	Приложение 7.Применение липидсодержащих препаратов у больных ВИЧ-инфекцией	
	Приложение 8 Рекомендации Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом по применению антиретровирусных препаратов	
	Приложение 9 Профилактика, диагностика и лечение вторичных заболеваний	

Сокращения

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВГВ – вирус гепатита В

ВГС – вирус гепатита С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПГ – вирус простого герпеса

ГГТ – гамма-глутаминтрансфераза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИП – ингибиторы протеазы ВИЧ

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МКБ-10 –Международная классификация болезней, 10 пересмотр

НИОТ – нуклеозидные (и нуклеотидные) ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

Ф-АЗТ – фосфазид

ХГВ – хронический гепатит В

ХГС – хронический гепатит С

ЦМВ – цитомегаловирус

ЩФ – щелочная фосфатаза

АВС – абакавир

АВС/ZDV/ЗТС – абакавир/зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты

АВС/ЗТС – абакавир/ламивудин – комбинированный препарат, в состав

которого входят указанные препараты

ATV – атазанавир

ATV/r – атазанавир, бустированный ритонавиром

d4T – ставудин

ddI – диданозин

DRV – дарунавир

DRV/r – дарунавир, бустированный ритонавиром

DTG - долутегравир

EFV – эфавиренз

ENF – энфувиртид

ETR – этравирин

FPV – фосампренавир

FPV/r – фосампренавир, бустированный ритонавиром

FTC – эмтрицитабин

IDV – индинавир

IDV/r – индинавир, бустированный ритонавиром

LPV/r – лопинавир/ритонавир – комбинированный препарат, в состав которого входят лопинавир и бустирующий его ритонавир

MVC – маравирок

NFV – нелфинавир

NVP – невирапин

NVP/ZDV/3TC – невирапин/зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты

RAL – ралтегравир

RPV – рилпивириин

RPV/TDF/FTC – препарат, содержащий рилпивириин, тенофовир и эмтрицитабин

RTV – ритонавир

SQV – саквинавир

SQV/r – саквинавир, бустированный ритонавиром

TDF – тенофовир

TDF/FTC – тенофовир/эмтрицитабин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты

TPV – типранавир

TPV/r – типранавир, бустированный ритонавиром

ZDV – зидовудин

ZDV/3TC – зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты

3TC – ламивудин

Введение, источники информации

Данный рекомендации созданы на основе четвертого пересмотра Протоколов диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией Национального научного общества инфекционистов (*Эпидемиол. и инфекц. бол.. Актуал. Вопр. №3, 2011, №6, 2012, №6, 2013*), которые в свою очередь основывается на следующих публикациях и методических документах:

1. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (клинический протокол), Л.Ю. Афонина, Е.В. Воронин, Ю.А. Фомин, Н.В. Козырина, О.Г. Юрин, В.В. Покровский, *Эпидемиол. и инфекц. бол.. Актуал. Вопр. №3, 2013, приложение, 16 с.*
2. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
3. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 186 с.
4. Юрин О.Г., Беляева В.В., Козырина Н.В., Голубцова Е.В. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Методические рекомендации. *Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний.* М., 2007; 3: 83–108.
5. Покровский В.В., Юрин О.Г., Козырина Н.В., Буравцова Е.В. Правила постановки диагноза ВИЧ-инфекции. Методическое письмо. *Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний.* М., 2007; 4: 4–23.
6. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Показания к назначению лечения больных ВИЧ-инфекцией. Методическое письмо.

Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. М., 2007; 4: 4–23.

7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. Диспансерное наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией. Методические рекомендации. *Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. М., 2007; 4: 83–97.*
8. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. *ВИЧ-инфекция. СПб., 2004. 696 с.*
9. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. *ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. 2-е изд., исправл. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 486 с.*
10. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. *Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. Практическое руководство для студентов, врачей интернов, клинических ординаторов и врачей всех специальностей. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. 92 с.*
11. Покровский В.И., Покровский В.В., Юрин О.Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2001; 1: 7–10.
12. Покровский В.В., Юрин О.Г. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1999. - №2 - С.28-35.*
13. Покровский В.В., Юрин О.Г., Буравцова Е.В. и др. Методические указания по организации лечебно-диагностической помощи и диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией и СПИДом // Приложение №1 к приказу Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации №170 от 18.08.1994. - 27с.

При подготовке Рекомендаций использовались следующие зарубежные

публикации, национальные и международные рекомендации:

1. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. World Health Organization, July 2014/ available from WHO website (www.who.int).
2. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2012. М.: Р. Валент, 2012. 528 с.
3. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков: Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2011 г.). Под ред. J. Lundgren, L. Peters, I. Eramova. Перевод с английского, Копенгаген: ВОЗ, 2011.
4. Хоффман К., Рокипро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011. Available from <http://www.hivbook.com>.
5. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2012. Available from <http://www.bhiva.org>.
6. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 7,02; June 2014). European AIDS Clinical Society. <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>
7. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) Mai 1, 2014. Available from <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>.
8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) April 9, 2015. Available from <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>.
9. Molina J.M., Podsadeci T.J., Johnson M.A. et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to

a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23(12): 1505–1514.

10. Squires K.E., Young B., Dejesus E. et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS*. 2010; 24(13): 2019–2027.

11. The use antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection (Recommendation for the public health approach). WHO, 2013. 269 с.

12. Antiretroviral treatment of adult HIV infection; 2014 recommendation of the international AIDS Society USA Panel. *JAMA*. 2014. 312(4). 410-425.

Проект Рекомендаций и изменения, необходимые для их улучшения были обсуждены на круглом столе «Протоколы лечения ВИЧ-инфекции», проходившем в рамках VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням 29 марта – 1 апреля 2015 года.

Проект Рекомендации представлен для ознакомления и обсуждения на сайте Федерального Научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом и Научно-практического Центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Минздрава России

Рекомендации предполагаются для рассмотрения и утверждения на Пленуме правления Национального научного общества инфекционистов в октябре 2015 года.

Оценка силы и доказательности рекомендаций

В соответствии с международной практикой для рекомендаций, используемых в данном протоколе, указывается их сила и степень доказательности.

Сила рекомендаций

1. Абсолютно рекомендуется.
2. Рекомендация умеренной силы.

3. Рекомендация выбора – можно как применять, так и не применять.

4. Не рекомендуется.

Доказательность рекомендаций

А. Данные, полученные при проведении рандомизированных контролируемых исследований с использованием соответствующих конечных точек исследования.

В. Данные, полученные при проведении хорошо спланированных проспективных наблюдательных исследований с оценкой только клинических результатов.

С. Данные описания конкретных случаев и/или заключение экспертов.

Таким образом, например, рекомендации умеренной силы, основанные на данных, полученных при проведении рандомизированных контролируемых исследований с использованием соответствующих конечных точек исследования, будут обозначены как А2.

1. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливает врач-клиницист путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований.

Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа:

- установление собственно диагноза ВИЧ-инфекции, т. е. определение состояния инфицирования ВИЧ (установление факта инфицирования ВИЧ);
- установление развернутого клинического диагноза – определение стадии, характера течения ВИЧ-инфекции, наличия вторичных (развившихся вследствие ВИЧ-инфекции) и сопутствующих (не являющихся следствием ВИЧ-инфекции) заболеваний, определение маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количества CD4-клеток и уровня РНК ВИЧ в крови).

1.1. Установление факта инфицирования ВИЧ

Факт наличия у человека ВИЧ-инфекции устанавливается на основании имеющихся эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

1.1.1. Эпидемиологические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

Сбор эпидемиологического анамнеза заключается в выяснении у пациента или из представленных им медицинских документов следующего:

1. Факты, свидетельствующие об очень высоком риске заражения ВИЧ:
 - переливание крови или ее препаратов, пересадка органов и тканей от ВИЧ-инфицированного лица;
 - рождение обследуемой женщиной ребенка, инфицированного ВИЧ.
2. Факты, свидетельствующие о высоком риске заражения ВИЧ:
 - рождение обследуемого лица от ВИЧ-инфицированной матери;
 - регулярные незащищенные (без использования презерватива)

половые контакты с ВИЧ-инфицированным больным или совместный с ним парентеральный прием психоактивных веществ;

- грудное вскармливание ВИЧ-инфицированного ребенка;
- грудное (путем приложения к груди или с использованием сцеженного молока) вскармливание ребенка ВИЧ-инфицированной женщиной.

3. Факты, свидетельствующие об определенном риске заражения ВИЧ:

- парентеральные вмешательства или повреждения, осуществлявшиеся инструментами, возможно контаминированными ВИЧ (т. е. во внутрибольничных и подобных им очагах ВИЧ-инфекции с парентеральным путем передачи ВИЧ или на территориях с высоким уровнем распространения ВИЧ);

- повреждение кожных покровов или слизистых оболочек инструментом, контаминированным ВИЧ (например, при оказании медицинской помощи больному ВИЧ-инфекцией), попадание крови больного ВИЧ-инфекцией на слизистые оболочки или поврежденную кожу обследуемого;

- однократный половой контакт с ВИЧ-инфицированным или регулярные половые контакты с использованием презерватива (возможны случаи его неправильного использования);

- половые связи, парентеральный прием наркотиков на территориях, где ВИЧ распространен среди той группы риска, к которой относится пациент;

- переливание крови, пересадка органов и тканей, парентеральные вмешательства на территориях с высоким (>1% всего населения) уровнем распространения ВИЧ.

4. Факты, свидетельствующие о возможности заражения ВИЧ:

- половые связи, прием психоактивных веществ, парентеральные вмешательства на территориях с низким уровнем распространения ВИЧ.

5. Отсутствие эпидемиологических факторов риска заражения ВИЧ

может ставить под сомнение данные лабораторных исследований, которые в таких случаях рекомендуется повторить.

1.1.2. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

Наиболее характерный для ВИЧ-инфекции симптом, который может встречаться практически на всех стадиях заболевания – увеличение лимфатических узлов (лимфаденопатия). Лимфатические узлы у больных ВИЧ-инфекцией обычно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не изменена.

Особенно характерным признаком ВИЧ-инфекции является персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). Под этим термином понимают увеличение не менее двух лимфатических узлов не менее чем в двух не связанных между собой группах (у взрослых – за исключением паховых) до размера > 1 см (у детей $> 0,5$ см), сохраняющееся в течение не менее 3 мес. Однако увеличение лимфатических узлов у больных с ВИЧ-инфекцией может не соответствовать критериям ПГЛ.

О наличии ВИЧ-инфекции может свидетельствовать и обнаружение у больного заболеваний, которые обычно не развиваются у людей с нормальным иммунитетом. В частности о высокой вероятности наличия ВИЧ-инфекции свидетельствует обнаружение у пациента хотя бы одного из следующих заболеваний (при отсутствии других причин для их развития):

- кандидоз трахеи, бронхов, легких, пищевода;
- кокцидиоидомикоз (диссеминированный или внелегочный);
- криптококкоз внелегочный;
- криптоспоририоз с диареей более 1 мес.;
- ЦМВ-инфекция (поражение других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов у больных старше 1 мес., ЦМВ-ретинит с потерей зрения);
- инфекция ВПГ (хронические язвы, не заживающие более 1 мес., или бронхит, пневмония, эзофагит);
- прогрессирующая деменция, приводящая к затруднению

повседневной деятельности;

- синдром истощения – потеря массы тела $> 10\%$ от исходной или диарея продолжительностью не менее 1 мес., или лихорадка более 1 мес.;
- гистоплазмоз (диссеминированный или внелегочный);
- изоспороз кишечника хронический (более 1 мес.);
- саркома Капоши;
- лимфома Беркитта;
- иммунобластная саркома;
- лимфома мозга первичная;
- микобактериозы, вызванные *M. Avium-intracellulare* или *M. Kansassii*, или другими атипичными микобактериями (диссеминированные или с внелегочными проявлениями, кожи, шейных или воротных лимфатических узлов);
- туберкулез внелегочный;
- сальмонеллезная (но не тифо-паратифозная) возвратная септицемия;
- пневмоцистная пневмония;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- токсоплазмоз головного мозга у пациентов старше 1 мес.

Как факторы, свидетельствующие об определенной вероятности наличия ВИЧ-инфекции, могут рассматриваться развивающиеся на фоне иммунодефицита вторичные заболевания, не перечисленные в этом списке (бактериальные поражения, кандидозные стоматиты, вульвовагиниты и др.). Несмотря на то, что иногда наблюдается бессимптомное течение ВИЧ-инфекции, отсутствие каких-либо ее клинических проявлений, особенно увеличения лимфатических узлов, заставляет более критично относиться к данным лабораторных исследований и повторить их.

1.1.3. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции

Лабораторное обследование на ВИЧ выполняют при обязательном согласии пациента. Проведению этого исследования предшествует

дотестовое консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции. После обследования при любом его исходе проводят послетестовое консультирование. Цели и методика проведения дотестового и послетестового консультирования описаны в соответствующем разделе.

Для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции используют различные методы обнаружения ВИЧ, антигенов и генного материала ВИЧ, а также методы обнаружения антител к ВИЧ.

1.1.3.1. Обнаружение антител к ВИЧ

В России в настоящее время стандартной процедурой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции признано обнаружение антител к ВИЧ с последующим подтверждением их специфичности в реакции иммунного блоттинга (иммунного блота).

Антитела к ВИЧ появляются у 90–95% инфицированных в течение 3 мес., у 5–9% – через 6 мес. от момента заражения, у 0,5–1% – в более поздние сроки. Наиболее ранний срок обнаружения антител – 4 нед. от момента заражения.

Обнаружение антител к ВИЧ включает два этапа. На первом этапе проводят выявление суммарного спектра антител против антигенов ВИЧ с использованием различных тестов, обычно иммуноферментных. На втором этапе методом иммунного блоттинга определяют антитела к отдельным антигенам вируса. Заключение о наличии или отсутствии в исследуемом образце антител к ВИЧ делают на основании результатов второго этапа.

В работе допустимо использование только тест-систем, разрешенных к применению Министерством здравоохранения РФ. Диагностические процедуры следует проводить только в соответствии с утвержденными инструкциями по применению соответствующих тестов.

Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, имеет свои особенности. Как у зараженных, так и у незараженных детей в первые 6–12 (иногда до 18) мес. жизни обнаруживаются антитела к ВИЧ материнского происхождения. У

незараженных детей эти антитела исчезают, а у зараженных начинают вырабатываться собственные. Критерием, свидетельствующим о наличии у ребенка ВИЧ-инфекции, служит обнаружение у него антител к ВИЧ в возрасте старше 18 мес. Отсутствие антител к ВИЧ у ребенка в возрасте старше 12 мес., рожденного от инфицированной ВИЧ матери, свидетельствует против наличия у него ВИЧ-инфекции (если он не получал грудного вскармливания).

1.1.3.2. Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала

В настоящее время в России разрешены к применению тест-системы для обнаружения антигенов ВИЧ или генного материала ВИЧ. Эти тест-системы могут давать положительные реакции на наличие маркеров ВИЧ на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, до того, как концентрация антител достигнет уровня, достаточного для определения. При обнаружении положительных результатов на ВИЧ-инфекцию в тест-системах данных типов следует провести обследование на антитела к ВИЧ. При обнаружении антител следует придерживаться стандартной диагностической тактики.

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, у которых обнаружение антител к ВИЧ в течение первых 1,5 лет жизни не служит подтверждением ВИЧ-инфекции, исследование, направленное на обнаружение генетического материала ВИЧ, имеет важное практическое значение. Обнаружение с помощью лицензированных тест-систем генного материала (ДНК или РНК) ВИЧ в двух (взятых в разное время) образцах крови пациента служит критерием, подтверждающим наличие у него ВИЧ-инфекции (при обследовании ребенка не может использоваться пуповинная кровь).

Применяемые в настоящее время молекулярно-генетические методы позволяют провести не только качественный (определение наличия), но и количественный анализ содержания генетического материала ВИЧ в крови. Определение количества копий РНК ВИЧ в крови (так называемой вирусной

нагрузки – ВН) имеет большое значение для оценки эффективности АРВТ.

Выделение и идентификация культуры ВИЧ – достоверный признак инфицирования ВИЧ, однако этот метод малодоступен, требует длительного времени, высокой квалификации исполнителей, специального оборудования, кроме того он достаточно дорог. Поэтому выделение вируса и его идентификацию выполняют только в научных целях или в исключительно сложных для диагностики случаях.

1.1.3.3. Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции

При ВИЧ-инфекции может наблюдаться снижение количества лимфоцитов, особенно $CD4^+$ -лимфоцитов, увеличение относительного содержания $CD8^+$ -лимфоцитов, инверсия соотношения $CD4/CD8$ (снижение этого значения < 1), нарастание количества иммуноглобулинов и другие изменения. Обнаружение этих признаков – дополнительное свидетельство в пользу ВИЧ-инфекции, однако эти изменения неспецифичны: могут отсутствовать, иметь индивидуальные колебания у разных пациентов, встречаться при других заболеваниях.

1.2. Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции

После подтверждения факта наличия у пациента ВИЧ-инфекции необходимо установить полный клинический диагноз заболевания, который позволит определить дальнейшую тактику ведения пациента. При необходимости для этого проводят дополнительное обследование. Для постановки клинического диагноза необходимо определить стадию и фазу ВИЧ-инфекции.

Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции, стадия и фаза заболевания устанавливается только на основании клинических проявлений (наличие вторичных заболеваний). Уровень ВН или $CD4^+$ -лимфоцитов не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания.

1.2.1. Классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения:

2А. Бессимптомная.

2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.

2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний.

4А. Потеря массы тела < 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы:

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

4Б. Потеря массы тела > 10%; необъяснимые диарея или лихорадка более 1 мес; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай:

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

4В. Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы;

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на

фоне АРВТ).

В варианте, классификации, утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166, предусматривалась также стадия 5 – «Терминальная стадия». Однако в настоящее время, в связи с появлением эффективной антиретровирусной терапии, постановка этой стадии не рекомендуется).

1.2.2. Характеристика стадий ВИЧ-инфекции

Стадия 1 – стадия инкубации – период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител. Продолжительность ее обычно составляет от 4 нед. до 3 мес., но в единичных случаях может затягиваться и до 1 года. В этот период идет активное размножение ВИЧ, однако клинических проявлений заболевания нет, и антитела к ВИЧ еще не выявляются. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставят на основании эпидемиологических данных, он может быть лабораторно подтвержден обнаружением в крови пациента ВИЧ, его антигенов, нуклеиновых кислот.

Стадия 2 – стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ продолжается, однако уже проявляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител. Считается, что пациент находится в стадии острой ВИЧ-инфекции в течение 12 мес. после сероконверсии (появления антител к ВИЧ).

Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

2А – бессимптомная, когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют. Ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется при этом лишь выработкой антител.

2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках.

Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается так называемый асептический менингит, для которого характерен менингеальный синдром, однако ликвор визуально и цитологически не изменен, хотя его давление и повышено. Изредка может развиваться серозный менингит.

Поскольку клиническая картина острой ВИЧ-инфекции часто напоминает корь, краснуху, инфекционный мононуклеоз, ее иногда называют «мононуклеозоподобный синдром», «краснухоподобный синдром». Сходство с инфекционным мононуклеозом усиливает и появление в крови больных острой ВИЧ-инфекцией широкоплазменных лимфоцитов (мононуклеаров). Мононуклеозоподобная или краснухоподобная картина отмечается у 15–30% больных острой ВИЧ-инфекцией. У большинства же развивается 1–2 вышеперечисленных симптома в любых сочетаниях. У отдельных больных могут возникать поражения аутоиммунной природы. В целом, острую стадию ВИЧ-инфекции регистрируют у 50–90% инфицированных лиц в первые 3 мес. после заражения. Начало периода острой инфекции, как правило, опережает сероконверсию, поэтому при появлении первых клинических симптомов в сыворотке крови больного можно не обнаружить антител к белкам и гликопротеидам ВИЧ. В стадии острой инфекции часто отмечается транзиторное снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов.

2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями. В 10–15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня CD4⁺-лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита появляются вторичные заболевания различной этиологии (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и др.). Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются терапии, но могут быть тяжелыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях даже иметь смертельный исход.

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, однако обычно она

составляет 2–3 нед. Исключение составляет увеличение лимфатических узлов, которое может сохраняться на протяжении всего заболевания. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут рецидивировать.

У подавляющего большинства пациентов стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции переходит в субклиническую стадию, однако у некоторых может, минуя ее, сразу переходить в стадию вторичных заболеваний.

Стадия 3 – субклиническая – характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсированного за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4⁺-клеток. В крови обнаруживают антитела к ВИЧ, скорость репликации вируса, в сравнении со стадией первичных проявлений, замедляется. Единственным клиническим проявлением заболевания служит увеличение лимфатических узлов, которое, однако, может отсутствовать. Могут (чаще у детей) отмечаться такие лабораторные изменения, как анемия, тромбоцитопения, в том числе приводящие к клиническим проявлениям нарушения гемостаза. Продолжительность субклинической стадии может варьировать от 2–3 до 20 и более лет, в среднем 6–7 лет. В этот период отмечается постепенное снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов в среднем со скоростью 50–70 клеток/мкл в год.

Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний. Продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4⁺-клеток и истощением их популяции. Это приводит к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) инфекционных и/или онкологических заболеваний. Клинические проявления оппортунистических заболеваний, наряду с лимфаденопатией, сохраняющейся у большинства больных, и обуславливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний.

В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяется:

стадия 4А (обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения). Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные

поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов около 350 клеток/мкл;

стадия 4Б (через 7–10 лет от момента заражения) — кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы. Признаком перехода ВИЧ-инфекции в стадию 4Б может являться туберкулез, ограниченный одной анатомической областью. Например, это может быть туберкулез легких, в том числе с поражением бронхиальных лимфоузлов, или внелегочный туберкулез, но с поражением одного органа. Обычно стадия 4Б развивается у пациентов с уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов 200–350 клеток/мкл;

стадия 4В (через 10–12 лет от момента заражения) характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением центральной нервной системы. Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов < 200 клеток/мкл.

Характерные для стадии 4 вторичные заболевания могут исчезать, по крайней мере, на какое-то время. Поэтому в течение стадии вторичных заболеваний выделяют фазы прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ или на фоне АРВТ при ее недостаточной эффективности) и ремиссии (спонтанной, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

Стадия 5 – терминальная – была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., когда высокоактивной АРВТ еще не существовало и, несмотря на адекватную (по тем временам) терапию, имеющиеся у больных вторичные заболевания приобретали необратимый характер и пациент погибал в течение нескольких месяцев после развития тяжелых вторичных заболеваний. В настоящее время даже у пациентов с

уровнем CD4+-клеток, близким к 0, и тяжелыми вторичными заболеваниями лечение ВИЧ-инфекции не является бесперспективным, поэтому постановка диагноза «ВИЧ-инфекция, терминальная стадия» не рекомендуется.

1.2.3. Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции

При постановке диагноза ВИЧ-инфекции в медицинскую документацию записывают сам диагноз и его обоснование.

При обосновании диагноза следует указать эпидемиологические, клинические и лабораторные данные, на основании которых поставлен диагноз ВИЧ-инфекции. При формулировке диагноза констатируют наличие ВИЧ-инфекции, указывают стадию и фазу заболевания. Стадию заболевания определяют по наиболее тяжелому состоянию, которое когда-либо отмечалось у пациента.

Необходимо также указать вторичное заболевание (или заболевания), обусловившее стадию болезни и, если ВИЧ-инфекция находится в стадии прогрессирования, указать заболевание (или заболевания), обусловившее фазу прогрессирования.

Помимо вторичных заболеваний, т. е. заболеваний, развивающихся вследствие характерного для ВИЧ-инфекции иммунодефицита, у больных ВИЧ-инфекцией часто отмечаются заболевания, имеющие сходные с ВИЧ-инфекцией механизмы передачи (сифилис и другие ИППП, вирусные гепатиты) или способствующие заражению ВИЧ (наркомания). Кроме того, у больных ВИЧ-инфекцией, как и у прочих пациентов, могут отмечаться другие сопутствующие заболевания, которые также должны быть отражены в диагнозе.

Примеры:

- 1. ВИЧ-инфекция. Субклиническая стадия (3).*
- 2. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4А) в фазе прогрессирования. Опоясывающий лишай. Кандидозный стоматит.*
- 3. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4Б) в фазе прогрессирования в отсутствие АРВТ. Рецидивирующий опоясывающий*

лишай. Кандидозный стоматит. Сопутствующее заболевание – ХГС.

4. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4Б) в фазе прогрессирования в отсутствие АРВТ. Рецидивирующий опоясывающий лишай в анамнезе. Кандидозный стоматит. Сопутствующее заболевание – ХГС.

5. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В) в фазе прогрессирования на фоне АРВТ. Пневмоцистная пневмония. Кандидозный стоматит.

6. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В) в фазе ремиссии на фоне АРВТ. Пневмоцистная пневмония в анамнезе.

Пациентам, наблюдающимся в связи с эпидемически значимым контактом по ВИЧ-инфекции, устанавливают эпидемиологический диагноз:

- детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей – «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции»;
- прочим пациентам – «Контакт по ВИЧ-инфекции».

С этим диагнозом пациента наблюдают, пока диагноз ВИЧ-инфекции не будет подтвержден или опровергнут.

1.3. Определение случая СПИДа

Во многих странах в целях эпидемиологического надзора регистрируют не случаи ВИЧ-инфекции (как в России), а случаи СПИДа, т. е. случаи, когда у больного ВИЧ-инфекцией развивается хотя бы одно из заболеваний или состояний, определенных экспертами как состояния, индикаторные для СПИДа (СПИД-индикаторные состояния). При этом критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю за заболеваниями США (CDC), различаются. В США случаи СПИДа регистрируют также у всех пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл. Согласно принятым в России критериям, случай СПИДа регистрируется, если у больного ВИЧ-инфекцией диагностируют хотя бы одно из перечисленных ниже заболеваний (при отсутствии других причин для их развития):

- кандидоз трахеи, бронхов, легких, пищевода;
- кокцидиоидомикоз (диссеминированный или внелегочный);
- рак шейки матки инвазивный;
- криптококкоз внелегочный;
- криптоспоририоз с диареей более 1 мес;
- ЦМВ-инфекция (поражение других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов у больных старше 1 мес.; ЦМВ-ретинит с потерей зрения);

- инфекция ВПГ (хронические язвы, не заживающие более 1 мес, или бронхит, пневмония, эзофагит);

- энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ;
- прогрессирующая деменция, приводящая к затруднению повседневной деятельности;

- гистоплазмоз (диссеминированный или внелегочный);
- изоспороз кишечника хронический (более 1 мес.);
- саркома Капоши;
- лимфома Беркитта;
- иммунобластная саркома;
- лимфома мозга первичная;
- микобактериозы, вызванные *M. Avium-intracellulare*, или *M. Kansassii*, или другими атипичными микобактериями (диссеминированные или с внелегочными проявлениями, кожи, шейных или воротных лимфатических узлов);

- туберкулез внелегочный*;
- туберкулез легких*;
- сальмонеллезная (но не тифо-паратифозная) возвратная септицемия;

- пневмоцистная пневмония;
- пневмония возвратная (2 и более эпизода в течение одного года);
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;

- токсоплазмоз головного мозга у пациентов старше 1 мес.;
- синдром истощения – потеря массы тела $>10\%$ от исходной, или диарея продолжительностью не менее 1 мес., или лихорадка более 1 мес.

Если у больного ВИЧ-инфекцией нет ни одного из вышеперечисленных заболеваний, диагноз «СПИД» неправомерен.

**Российские критерии случаев, в которых туберкулез следует рассматривать как проявление СПИДа у больных ВИЧ-инфекцией (одно из нижеисследующих):*

- *выраженный иммунодефицит, подтвержденный лабораторными методами или диагностируемый на основании клинических проявлений ВИЧ-инфекции;*
- *диссеминация туберкулезного процесса;*
- *значительное снижение реактивности, регистрируемое при морфологическом исследовании тканей, вовлеченных в туберкулезный процесс (например, лимфатического узла).*

1.4. Состояния, связанные с ВИЧ-инфекцией, в МКБ-10

Ниже приводятся состояния и медицинские услуги, связанные с ВИЧ-инфекцией, имеющиеся в Международной классификации болезней (МКБ-10).

- B20 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- B20.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции.
- B20.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций.
- B20.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.
- B20.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций.
- B20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.
- B20.5 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов.
- B20.6 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.
- B20.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций.
- B20.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней.
- B20.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями не уточненных инфекционных и паразитарных болезней.
- B21 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- B21.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши.
- B21.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта.

- B21.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом.
- B21.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей.
- B21.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований.
- B21.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований.
- B21.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неутонченных злокачественных новообразований.
- B22 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других уточненных болезней.
- B22.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии.
- B22.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита.
- B22.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома.
- B22.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.
- B23 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний.
- B23.0 – Острый ВИЧ-инфекционный синдром.
- B23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии.
- B23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.
- B23.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных

состояний.

- B24 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], неуточненная.
- F02.4 – Деменция при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (B22.0).
- R75 – Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ].
- Z11.4 – Специальное скрининговое обследование с целью выявления инфицирования вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].
- Z20.6 – Контакт с больным и возможность заражения вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].
- Z21 – Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].
- Z71.7 – Консультирование по вопросам, связанным с вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].
- Z83.0 – В семейном анамнезе болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

Международная классификация болезней (МКБ-10) в отличие от вышеприведенной Российской классификации ВИЧ-инфекции и аналогичных зарубежных классификаций, наиболее известными из которых являются классификации ВОЗ и CDC (классификации такого типа иногда называются классификациями стадий ВИЧ-инфекции), предназначена не для определения стадии ВИЧ и прогноза течения заболевания в клинической практике, а для статистических целей. Поэтому прямых параллелей между ней и клиническими классификациями стадий ВИЧ-инфекции нет. Например, стадии 3 (субклинической) в МКБ-10 могут соответствовать следующие состояния: Z21 – Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]; B23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии; B23.2 –

Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках. С другой стороны, такое состояние, как «B20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза» может отмечаться при стадиях и 2В, и 4А, и 4Б, и 4В, и 5.

2. Диспансерное наблюдение за больным ВИЧ-инфекцией

Залогом эффективного лечения больных ВИЧ-инфекцией, увеличения продолжительности и сохранения качества их жизни служит психосоциальная адаптация пациентов и приверженность к системе диспансерного наблюдения, что в свою очередь способствует своевременному началу терапии, способной предотвратить развитие характерных для этого заболевания угрожающих жизни поражений. Поскольку пациенты не всегда могут обнаружить у себя признаки прогрессирования заболевания, целесообразно проводить их активное выявление с помощью периодических обследований. Обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения должны проводиться с его добровольного информированного согласия. Рекомендуется активное приглашение ВИЧ-инфицированных лиц на периодические обследования, но при этом не должно нарушаться их право на отказ от обследования и лечения, а равно и право наблюдаться в медицинском учреждении по собственному выбору.

Лицам, которым установлен диагноз ВИЧ-инфекции, проводится консультирование, разъясняющее цели, порядок, и необходимость диспансерного наблюдения. Уточняется готовность и возможность пациентов проходить регулярные обследования, а также меры, необходимые для решения выявленных проблем. Предлагается встать на диспансерное наблюдение. Цель диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами, как и вообще медицинской помощи – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, сохранение их трудоспособности. Основными задачами выступают психосоциальная

поддержка пациентов, осуществляемая в том числе в процессе консультирования, и своевременное назначение АРВТ.

Диспансерное наблюдение за больным ВИЧ-инфекцией осуществляется специально подготовленным врачом, как правило, инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Диспансерное наблюдение за детьми осуществляет педиатр Центра СПИДа или педиатр первичного звена под методическим руководством врача Центра СПИДа.

Рекомендуется, чтобы в Центре СПИДа пациент был прикреплен к конкретной бригаде, включающей врача, медицинскую сестру и социального работника. Для уменьшения нагрузки на врача рекомендуется организовывать сестринские приемы, проводимые специально подготовленной медицинской сестрой. Во время этого приема проводят консультирование пациента; определяют полноту обследования и лечения, наличие готовности следовать рекомендациям, факторы риска нарушения приверженности к терапии; измеряют массу тела и рост (у детей), уровень артериального давления, пульс.

Поскольку залогом успеха лечения больных ВИЧ-инфекцией является АРВТ, при каждом визите пациента к лечащему врачу с ним должна проводиться беседа о необходимости рано или поздно ее начать, отношении к этому пациента и степени его готовности к приему терапии. Также обсуждаются вопросы целесообразности начала лечения в настоящее время.

При консультациях лечащего врача, помимо сбора анамнеза и физикального осмотра, предусмотренных медицинской услугой «прием врача инфекциониста диспансерный», на некоторые вопросы следует обратить особое внимание.

При *сборе анамнеза* желательно получить информацию о:

- времени и пути заражения ВИЧ (вероятном или известном).

Сведения о тестировании на ВИЧ (дата первого положительного теста на ВИЧ, причина проведения тестирования, последний отрицательный тест на

ВИЧ);

- заболеваниях, имеющих одинаковый с ВИЧ-инфекцией механизм передачи (гепатиты В и С, ИППП) или способствующих заражению ВИЧ;
- сексуальном и репродуктивном здоровье (методы контрацепции в настоящее время, данные о беременностях, эректильной дисфункции);
- курении, употреблении алкоголя и других психоактивных веществ.

При *сборе анамнеза заболевания* следует обратить внимание на:

- наличие в анамнезе заболеваний, которые могут быть следствием ВИЧ-инфекции (вирусные, грибковые, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек, повторные пневмонии, туберкулез, увеличение лимфатических узлов, «мононуклеозоподобный синдром», изменения массы тела, телосложения).

Также со слов больного или из представленных документов (если таковые отсутствуют, их требуется запросить) необходимо:

- подробно выяснить историю лечения ВИЧ-инфекции (если оно проводилось);
- время и место предшествующего лечения ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний и состояний;
- схемы АРВТ с датами любых изменений в схемах (если были) и причинами этих изменений;
- побочные эффекты (если имелись);
- приверженность, перерывы в лечении и их причины.

Выясняются также лабораторные данные (количество CD4⁺-лимфоцитов, ВН, данные биохимического и клинического исследований крови), результаты исследований лекарственной устойчивости (если они проводились).

При выяснении жалоб больного следует обратить внимание на изменение самочувствия, работоспособности.

При *физикальном обследовании* следует обратить внимание на клинические проявления, характерные для ВИЧ-инфекции

(лимфаденопатия); признаки, свидетельствующие о перенесенных или имеющихся вторичных заболеваниях.

При *оценке общего состояния* следует обратить внимание на изменение массы тела, телосложение (признаки липодистрофии), увеличение лимфоузлов.

При *осмотре кожи и слизистых оболочек* осматривают все тело, включая перинальную и паховые области, обращая внимание на желтушность, признаки опоясывающего лишая (свежие элементы или следы ранее перенесенных эпизодов), себорейный дерматит, грибковые поражения, элементы саркомы Капоши, шанкриформные элементы, папилломы, кондиломы, следы инъекций у потребителей инъекционных наркотиков.

При *оценке неврологического и психического статуса* следует обратить внимание на симптомы невропатии, ясность сознания, адекватность ответов на вопросы, наличие бредовых идей, темп протекания психических процессов (заторможенность или ускорение), наличие нарушений настроения (жалобы на подавленность, апатию, безразличие, усталость, раздражительность), наличие суицидальных мыслей, нарушений памяти и внимания, двигательную неловкость.

В процессе диспансерного наблюдения за больным ВИЧ-инфекцией проводятся плановые консультации лечащего врача (обычно врача-инфекциониста), врачей других специальностей, лабораторные и инструментальные исследования. В случае ухудшения состояния пациента, при выявлении клинических или лабораторных признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции, лекарственной непереносимости (или угрозы ее возникновения) пациенту проводят дополнительные (внеплановые) консультации и обследования.

2.1. Обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции

Задачи обследования при постановке на диспансерный учет по поводу

ВИЧ-инфекции включают:

- подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции
- определение клинической стадии и фазы ВИЧ-инфекции;
- выявление показаний к АРВТ;
- выявление показаний к химиопрофилактике вторичных заболеваний;
- выявление вторичных заболеваний, определение их тяжести и необходимости лечения;
- выявление сопутствующих заболеваний (в том числе связанных с ВИЧ-инфекцией), определение их тяжести и необходимости лечения;
- консультирование, установление контакта и психосоциальную адаптацию пациента.

Лечащим врачом больного ВИЧ-инфекцией обычно является врач-инфекционист, прошедшим обучение для работы с больными ВИЧ-инфекцией.

Целью первичного приема врача-инфекциониста является предварительное заключение о наличии ВИЧ-инфекции, стадии и фазе заболевания, определение объема обследования, консультирование пациента по вопросам адаптации к жизни с ВИЧ-инфекцией, ее лечения.

Женщинам проводят консультацию гинеколога.

При уровне $CD4^+$ -лимфоцитов < 100 клеток/мкл рекомендуется консультация офтальмолога (фундоскопия с целью выявления признаков ретинита).

При наличии показаний рекомендуются консультации других специалистов (невролога, оториноларинголога, стоматолога, терапевта, психиатра, психотерапевта, нарколога, психолога, дерматовенеролога, уролога, фтизиатра, эндокринолога и др.).

Из лабораторных исследований проводятся:

- Определение абсолютного количества $CD4^+$ -лимфоцитов в крови;
- определение количества РНК ВИЧ в плазме крови;
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты,

тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула);

- анализ крови биохимический [общий белок, креатинин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, глюкоза, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, холестерин, триглицериды, (при повышенном уровне холестерина – липопротеины высокой и низкой плотности), панкреатическая амилаза или липаза];
- общий (клинический) анализ мочи;
- серологическое исследование на гепатит В (HbsAg, анти-HBcor IgG);
- серологическое исследование на гепатит С (анти-HCV IgG);
- серологическое исследование на сифилис.

Если какое-либо из этих исследований уже было сделано в течение последних 3 мес. и не выявило отклонений от нормы, его можно не повторять.

Также проводятся:

- Рентгенография (или флюорография) органов грудной клетки (другие исследования методами лучевой диагностики по показаниям);
- ЭКГ;
- проба Манту или диаскинтест;
- женщинам цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау;
- по показаниям проводят УЗИ органов брюшной полости, малого таза, почек и другие исследования, эластографию печени.

Если какое-либо из этих исследований уже было сделано в течение последних 3 мес. и не выявило отклонений от нормы, его можно не повторять.

После получения результатов лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов проводится повторный прием врача-инфекциониста. Цель повторного приема – окончательное заключение о стадии и фазе заболевания, определение плана дальнейшего наблюдения за пациентом и его лечения на основании полученных на предварительном

приеме данных, а также данных лабораторных и инструментальных исследований. В случае необходимости повторных приемов может быть несколько.

С пациентом проводится беседа о необходимости обращения к лечащему врачу в случае ухудшения состояний для проведения внеплановой консультации, а также предоставляется письменная информация о порядке получения им необходимой помощи (в том числе в нерабочее время) с указанием адресов и телефонов организаций, куда можно обратиться.

2.2. Плановые обследования при диспансерном наблюдении до назначения АРВТ

Задачи плановых обследований пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу ВИЧ-инфекции до начала АРВТ:

- определение клинической стадии и фазы ВИЧ-инфекции и их изменения в сравнении с предыдущим обследованием;
- определение динамики лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции;
- выявление показаний к АРВТ;
- выявление показаний к химиопрофилактике вторичных заболеваний;
- выявление вторичных заболеваний, определение их тяжести и необходимости лечения;
- оценка динамики течения ранее выявленных вторичных заболеваний и эффективности их лечения;
- выявление сопутствующих заболеваний, определение их тяжести и необходимости лечения;
- оценка динамики течения ранее выявленных сопутствующих заболеваний и эффективности их лечения;
- консультирование, направленное на формирование приверженности к лечению и психосоциальную адаптацию пациента.

Частота и объем плановых обследований пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу ВИЧ-инфекции, зависят от стадии заболевания и количества CD4⁺-лимфоцитов в крови.

Диспансерные приемы врача-инфекциониста проводятся:

- пациентам со стадией 3 ВИЧ-инфекции при количестве CD4⁺-лимфоцитов ≥ 500 клеток/мкл – через каждые 6 мес.;
- пациентам с другими стадиями ВИЧ-инфекции или при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 500 клеток/мкл – каждые 3 мес.

При проведении диспансерных приемов пациентов во всех случаях необходимо при консультировании больше внимания уделять вопросам АРВТ, мотивируя пациентов на необходимость ее начала.

При количестве CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/мкл пациентам каждые 6 мес. рекомендуется проводить консультации окулиста (для выявления ретинопатии).

Женщинам консультация гинеколога:

- на стадии 3 и при количестве CD4⁺-лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл – каждые 12 мес.;
- на других стадиях или при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл – каждые 6 мес. Консультации врачей других специальности проводятся при наличии показаний.

Частота проведения лабораторных исследований у пациентов, не получающих АРВТ, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота проведения плановых лабораторных исследований у пациентов, не получающих АРВТ

Исследование	Интервал между исследованиями, мес.
--------------	-------------------------------------

	стадия 3, количество CD4⁺ ≥ 500 клеток/мкл	другие стадии или количество CD4⁺ < 500 клеток/мкл
Определение количества CD4 ⁺ -лимфоцитов в крови	6	3
Определение количества РНК ВИЧ в плазме крови	12*	3
Общий (клинический) анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула)	6	3
Анализ крови биохимический расширенный [общий белок, креатинин, общий билирубин, глюкоза, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, холестерин (при повышенном уровне холестерина – липопротеины высокой и низкой плотности), триглицериды, амилаза или липаза]	12	12
Анализ крови биохимический сокращенный (АСТ, АЛТ)	6	3
Общий анализ мочи	12	12
Серологическое исследование на гепатит В (HBsAg, анти-HBcor IgG)	12**	12**
Серологическое исследование на гепатит С (анти-HCV IgG)	12**	12**
Серологическое исследование на сифилис	12	12

* Если выявлен уровень ВН, превышающий 100 000 копий/мл, следующее исследование уровня РНК ВИЧ и количества CD4⁺-лимфоцитов проводят через 3 мес.

**Если ранее получен положительный результат, исследование не проводят.

Другие исследования:

- Рентгенография (или флюорография) органов грудной клетки –

каждые 6 мес.(другие исследования методами лучевой диагностики по показаниям);

- ЭКГ лицам старше 35 лет – каждые 12 мес.;
- цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау – по графику плановых осмотров гинеколога;
- по показаниям проводят УЗИ органов брюшной полости, малого таза, почек, эластографию печени и другие исследования.
-

2.3. Диспансерное наблюдение при проведении АРВТ

Лечение и оценка его эффективности проводится врачом-инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом или врачами-инфекционистами других медицинских учреждений (федерального, регионального и муниципального подчинения), прошедшими подготовку для работы с больными ВИЧ-инфекцией.

Задачами клинико-лабораторного обследования, проводимого на фоне АРВТ, являются:

- оценка течения ВИЧ-инфекции;
- оценка эффективности проводимой терапии;
- оценка безопасности проводимой терапии;
- оценка полноты проведения терапии;
- выявление вторичных и сопутствующих заболеваний, показаний к их профилактике и лечению, оценка их течения;
- оценка приверженности пациента к терапии и выявление факторов, ее нарушающих.

На основании этих обследований принимается решение об эффективности и безопасности проводимой терапии, о дальнейшей тактике ведения больного. Определяются дополнительные обследования, консультации специалистов и лечебные мероприятия, призванные улучшить переносимость терапии и предотвратить возможные осложнения.

Пациентам, находящимся на АРВТ, продолжают проводить те же

исследования, что им проводили при диспансерном наблюдении до ее начала, однако частота некоторых исследований меняется.

Плановые приемы лечащего врача проводятся с целью оценки эффективности и безопасности терапии, течения ВИЧ-инфекции, вторичных и сопутствующих заболеваний, формирования приверженности и психологической поддержки пациента, находящегося на АРВТ.

Первый прием лечащего врача проводят через 1 мес. после начала АРВТ. Во время него особое внимание обращают на приверженность пациента к лечению и переносимость терапии. Если за первый месяц лечения не произошло снижения ВН более чем в 10 раз, с пациентом проводят дополнительное консультирование по повышению приверженности к лечению, дополнительное клиническое обследование и исследование ВН через 2 мес. после начала терапии. Следующее обследование – через 3 мес. после начала АРВТ, затем через каждые 3 мес.

Если через 1,5 года после начала лечения у пациента в течение 6 и более мес. отсутствуют клинические проявления вторичных заболеваний, а в двух последних исследованиях, сделанных с интервалом в 3 и более мес., количество CD4⁺-лимфоцитов было > 500 клеток/мкл, а ВН – ниже 50 копий/мл, плановые обследования с целью оценки эффективности и безопасности терапии могут проводиться с интервалом в 6 мес.

Консультации специалистов проводятся в том же порядке, что и пациентам, не получающим лечения.

Лабораторные исследования:

- Определение уровня РНК ВИЧ в плановом порядке проводят через 1 и 3 мес. после начала АРВТ, а затем через каждые 3 мес. в течение первых полутора лет лечения. В плановом порядке определение количества CD4⁺-лимфоцитов в течение первых полутора лет после начала лечения проводится с интервалом в 3 месяца. Если при исследовании, проведенном через 4 нед. после начала АРВТ, не произошло снижения уровня РНК ВИЧ более чем в 10 раз, рекомендуется дополнительное консультирование по

вопросам приверженности к лечению и дополнительное исследование через 8 нед. после начала терапии.

Если через 1,5 года после начала лечения у пациента в течение не менее 6 мес. отсутствуют клинические проявления вторичных заболеваний, а в двух последних исследованиях, проведенных с интервалом не менее 3 мес., уровень CD4⁺-лимфоцитов был ≥ 500 клеток/мкл, а ВН – < 50 копий/мл, исследования числа CD4-клеток и РНК ВИЧ можно проводить с интервалом в 6 мес. Если используется тест-система с минимальным уровнем определения РНК ВИЧ >50 копий/мл, интервал обследования на ВН не должен превышать 3 мес.;

- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула) проводится через 1 и 3 мес. после начала лечения. Через 18 мес. после начала лечения при нормальных показателях гемограммы исследование можно проводить с интервалом в 6 мес. (если не применяются гемотоксичные препараты);

- анализ крови биохимический развернутый проводят в том же объеме и с той же частотой, что и у пациентов, не получающих терапию;

- анализ крови биохимический сокращенный (АЛТ, АСТ и креатинин) проводят каждые 12 нед. При применении панкреатоксичных препаратов в дополнение к ним исследуют панкреатическую амилазу и/или липазу, при применении NVP уровень АЛТ определяют также после 1 и 2 мес. лечения;

- общий анализ мочи (каждые 12 нед.).

Другие исследования проводятся в том же порядке, что и пациентам, не получающим лечения.

3. Лечение больных ВИЧ-инфекцией

3.1. Общие принципы лечения больных ВИЧ-инфекцией

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции включает в себя базисную терапию (которая определяется стадией заболевания и уровнем CD4⁺-лимфоцитов), а также терапию вторичных и сопутствующих заболеваний.

Под базисной терапией понимают терапию, назначение которой определяется стадией и фазой заболевания, а также значением лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количество CD4⁺-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ). Базисная терапия включает АРВТ и химиопрофилактику вторичных заболеваний.

3.2. Антиретровирусная терапия (АРВТ)

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией является АРВТ, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания, т. е. состояния, при котором, несмотря на невозможность полного излечения, удастся остановить прогрессирование болезни, предотвратить развитие вторичных заболеваний или добиться их регресса (если вторичные заболевания уже успели развиваться), предотвратить потерю трудоспособности (или восстановить ее), увеличить продолжительность жизни пациента.

АРВТ основана на назначении пациенту препаратов, подавляющих размножение ВИЧ. Такие препараты называются противоретровирусными (антиретровирусными).

Основной целью АРВТ является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов.

Дополнительными целями являются:

- снижение контагиозности пациента, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции (при половых контактах; от инфицированной ВИЧ женщины ребенку во время беременности, родов и в послеродовом периоде; от ВИЧ-инфицированного пациента медицинским работникам при возникновении аварийной ситуации во время оказания пациенту медицинской помощи);
- уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента;

- снижение демографических потерь, связанных со снижением репродуктивной способности и сокращением репродуктивного периода жизни.

Основной задачей АРВТ, позволяющей добиться этих целей, является максимальное подавление размножения ВИЧ, что выражается в снижении ВН до неопределяемого уровня.

Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4⁺-лимфоцитов, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4⁺-лимфоцитов в среднем на 100 клеток/мкл в год) и функциональной активности. Восстановление иммунитета ведет к предотвращению развития вторичных заболеваний, а если они уже развились – к их исчезновению. Это, в свою очередь, улучшает качество жизни пациента, сохраняет или восстанавливает его трудоспособность, предотвращает преждевременную смерть. Снижение содержания вирусов в крови, сперме, влагалищных выделениях снижает контагиозность пациентов. Кроме того, эффективное подавление размножения ВИЧ снижает вероятность развития мутаций, приводящих к возникновению штаммов, резистентных к терапии.

К принципам АРВТ можно отнести:

- добровольность – осознанное участие пациента в принятии решения о начале лечения и его проведении, основанное на понимании преимуществ АРВТ и связанных с ней проблем, выраженное информированным согласием;
- своевременность – как можно более раннее начало АРВТ при появлении показаний к ней;
- адекватность – тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором оптимального для данного конкретного пациента их сочетания на основании существующих рекомендаций;
- непрерывность – постоянный прием антиретровирусных препаратов.

3.2.1. Показания для начала АРВТ у взрослых и подростков

Показания для начала АРВТ основываются на:

- наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по Российской классификации ВИЧ-инфекции);
- снижении количества CD4⁺-лимфоцитов в крови;
- наличии и выраженности репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови (ВН).

По клиническим и иммунологическим показаниям АРВТ надо назначить:

- пациентам со стадиями заболевания 2В, 4 и 5 (пациентам с вторичными заболеваниями) независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови (А1);
- пациентам с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни (А1);
- следующим категориям пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов 350–499 клеток/мкл (В2):
 - пациентам с ВН > 100 000 копий/мл;
 - пациентам старше 50 лет;
 - больным ХГС;
 - больным с хроническим заболеванием почек.
- следующим категориям пациентов независимо от стадии заболевания, количества CD4⁺-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ (В2):
 - больным ХГВ;
 - больным туберкулезом;
 - больным с хроническими заболеваниями почек;
 - больным с нарушениями познавательной деятельности – когнитивными расстройствами;
 - пациентам с выраженной анемией или тромбоцитопенией, если они являются проявлениями ВИЧ-инфекции;
 - пациентам с заболеваниями, требующими длительного применения

терапии, угнетающей иммунитет (лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики);

– беременным.

По эпидемиологическим показаниям АРВТ рекомендуется назначать (С2):

- инфицированному ВИЧ партнеру, имеющему постоянного ВИЧ-негативного партнера, при условии предварительного консультирования обоих;
- при подготовке ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Кроме того, учитывая рекомендации о расширении показаний к АРВТ как профилактическому мероприятию, она **может быть назначена** любому пациенту, желающему и готовому ее получать (С3).

Если у пациента с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов 350–500 клеток/мкл повышение ВН $> 100\,000$ копий/мл выявлено впервые, для решения вопроса о назначении АРВТ рекомендуется повторное обследование через 3 мес. При сохранении высокого уровня ВН рекомендуется начать АРВТ (В3).

3.2.2. Действия при выявлении показаний к АРВТ

Период от выявления показаний к АРВТ до ее начала должен быть максимально сокращен. При уровне $CD4$ лимфоцитов менее 200 в мкл он не должен превышать 2 недель. Поэтому консультационную работу по подготовке пациента к лечению необходимо начинать при первой же консультации лечащего врача и продолжать ее при каждой последующей.

При выявлении показаний к проведению АРВТ проводится дополнительное обследование больного, в результате которого необходимо решить следующие задачи:

1. Получить исходные данные о состоянии пациента и вируса, необходимые для последующей оценки эффективности проводимой терапии (критерии эффективности).

2. Выявить возможные противопоказания к тем или иным антиретровирусным препаратам или факторы риска их применения, а также исходные данные, которые позволят оценивать безопасность проводимой терапии (критерии безопасности).

3. Подобрать оптимальную для данного конкретного пациента схему АРВТ. Прием антиретровирусных препаратов можно начинать до того, как будут окончательно установлены стадия и фаза заболевания и получен результаты исследования не связанные с определением безопасности антеретровирусной терапии.

Лечение проводится на добровольной основе и предполагает активное участие самого больного. Поэтому важнейшим компонентом успеха АРВТ является психологическая подготовка пациента, неотъемлемая часть которого – консультирование по вопросам приверженности к лечению и рисков нарушения ее эффективности, его предполагаемой эффективности, противопоказаний и осложнений планируемой терапии. Женщинам детородного возраста сообщают о возможном влиянии проводимого лечения на течение беременности и развитие плода. Вся информация должна быть представлена больному не только в устном, но и в письменном виде.

Перед назначением лечения необходимо получить письменное информированное согласие пациента.

Обследование, проводимое с целью выявления возможных противопоказаний к терапии и ее компонентам (так называемые тесты безопасности), на основании которых подбирается оптимальная для пациента схема АРВТ и в дальнейшем оценивается безопасность лечения, включает в себя:

- осмотр лечащим врачом (включая консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование, выявление сопутствующих заболеваний, регистрацию сопутствующей терапии);
- регистрацию вторичных заболеваний и определение динамики их течения;

- определение индекса качества жизни;
- рентгенографию органов грудной клетки (если ее не проводили в течение последних 6 мес.);
- консультацию невролога (при назначении d4T или ddI, если ее не проводили в течение последних 6 мес.);
- для женщин – консультацию гинеколога (если ее не проводили в течение последних 6 мес.);
- общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарная формула);
- биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, билирубин и его фракции, КФК, амилаза или липаза, глюкоза);
- общий анализ мочи;
- исследование на генетическую предрасположенность к гиперчувствительности к ABC – определение HLA B5701; (невозможность проведения теста не является абсолютным противопоказанием для назначения ABC);
- тестирование тропизма ВИЧ (в России доступен генотипический тест), если предполагается назначить антагонисты CCR5-рецепторов;
- для женщин детородного возраста – экспресс-тест на беременность (не менее чем за 3 дня до начала лечения), если предполагается назначать EFV.

Другие исследования можно проводить при наличии дополнительных показаний, в частности учитывая особенности отдельных препаратов (спектр побочных эффектов, лекарственные взаимодействия, определение рецепторов чувствительности и т. д.).

Поскольку весь комплекс исследований может занять длительное время, часть их можно провести уже после начала приема антиретровирусных препаратов. Также можно начать терапию, не дожидаясь получения результатов некоторых исследований, материалы для которых, тем

не менее, должны быть взяты до начала лечения. Например, результаты исследования ВН не влияют на выбор терапии (за исключением случаев, когда предполагается назначить схему, содержащую ABC или RPV). Эти результаты нужны для оценки эффективности терапии и представляют, с этой точки зрения, ценность лишь в сравнении с исследованием, проведенным уже на фоне лечения (как минимум через месяц после его начала).

Однако исследования, непосредственно влияющие на выбор эффективной и безопасной для пациента схемы АРВТ, должны быть проведены до начала лечения. К ним относятся общий и биохимический (по крайней мере, АЛТ, АСТ, креатинин или мочевины) анализы крови.

При назначении некоторых препаратов рекомендуется иметь результаты и других тестов, позволяющих оценить их потенциальную эффективность и безопасность.

К таким исследованиям можно отнести:

- при назначении EFV женщине, способной к деторождению - экспресс-тест на беременность
- при назначении TDF - общий анализ мочи
- при назначении ABC и содержащих его препаратов - исследование на HLA B5701 и уровень РНК ВИЧ в сыворотке крови
- при назначении MVC - исследование на тропность вируса к CCR5-рецепторам
- при назначении RPV – исследование на уровень РНК ВИЧ в сыворотке крови

Отсутствие возможности проведения этих исследований не должно быть причиной задержки назначения АРВТ, так как практически всегда возможен подбор альтернативного препарата.

3.2.3. Антиретровирусные препараты

Антиретровирусные (противоретровирусные) препараты нацелены на уязвимые этапы жизненного цикла ВИЧ и тем самым препятствуют его размножению. В настоящее время достаточно много таких препаратов

создано и внедрено в клиническую практику. Создаются и испытываются новые препараты. Однако все они лишь подавляют размножение ВИЧ и не способны уничтожить генетический материал вируса, интегрированный в ДНК клетки хозяина. Они не способны привести к элиминации вируса из организма, т. е. к полному излечению от ВИЧ-инфекции.

В мировой клинической практике применяют следующие группы антиретровирусных препаратов (перечисляются в порядке внедрения в клиническую практику).

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ блокируют процесс обратной транскрипции (синтез вирусной ДНК на матрице вирусной РНК). Представляют собой измененные молекулы нуклеозидов или нуклеотидов (отсюда и название – нуклеозидные аналоги), встраивающиеся в синтезируемую цепочку ДНК и прекращающие ее дальнейшую сборку.

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) блокируют необходимый для осуществления обратной транскрипции вирусный фермент – обратную транскриптазу ВИЧ.

3. Ингибиторы протеазы (ИП) – препараты, блокирующие процесс формирования полноценных белков ВИЧ и, в конечном итоге, сборку новых вирусов.

4. Препараты, воздействующие на рецепторы, используемые вирусом для проникновения ВИЧ в клетку хозяина (ингибиторы фузии или слияния и ингибиторы хемокиновых рецепторов – CCR5).

5. Препараты, блокирующие процесс встраивания провирусной ДНК в ДНК человека с помощью фермента ВИЧ – интегразы – ингибиторы интегразы (ИИ) ВИЧ.

В России разрешено к применению 25 антиретровирусных препаратов (не считая дженериков и лекарственных форм, содержащих в себе несколько препаратов, называемых также препаратами с фиксированной комбинацией доз), в том числе 8 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ из группы

НИОТ (абакавир, диданозин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазид, эмтрицитабин), 4 – из группы ННИОТ (невирапин, рилпивириин, этравириин, эфавиренз), 9 - из группы ИП ВИЧ (атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, фосампренавир), 1 ингибитор слияния (энфувиртид), 1 ингибитор ССR5-рецепторов (маравирок) и 2 ИИ ВИЧ (долутегравир и ралтегравир).

3.2.4. Схемы АРВТ (характеристика и принципы составления)

В настоящее время АРВТ проводится по схемам так называемой высокоактивной терапии (ВААРТ), когда пациенту одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов. При этом лечение проводится пожизненно, за исключением превентивной терапии (химиопрофилактики), проводимой после эпидемически значимого контакта с больным ВИЧ-инфекцией или инфицированным ВИЧ материалом, а в некоторых случаях и терапии, назначенной в периоде острой ВИЧ-инфекции или во время беременности. Ранее, когда существовали антиретровирусные препараты только группы НИОТ, АРВТ проводилась по схемам монотерапии (одним препаратом) или битерапии (двумя препаратами). Поскольку монотерапия и битерапия кардинально уступают ВААРТ в эффективности, в настоящее время эти схемы не применяются. Исключение составляют назначаемые с целью упрощения АРВТ монотерапия ИП/г или битерапия ИП/г + НИОТ или ИП/г+ИИ, однако они принципиально отличаются от ранее применяемыми схемами битерапии, поскольку включают в себя препараты разных групп.

3.2.4.1. Последовательность назначения схем АРВТ

Выделяют схемы АРВТ первого, второго и т. д. ряда (линии) и схемы резерва (схемы спасения).

Под *схемами первого ряда* понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРВТ.

Под *схемами второго ряда* подразумевают режимы АРВТ, применяемые в случае неэффективности терапевтических схем первого ряда. Этим они отличаются от схем, которые назначают особым категориям

больных или при непереносимости ранее получаемой схемы. Соответственно **схемы третьего ряда** назначают при неэффективности схем второго ряда.

Схемы резерва (схемы спасения) – нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов. Обычно они включают в себя препараты разных групп, подбор которых осуществляется индивидуально, исходя из анализа результатов исследования резистентности возбудителя и ранее проводимой терапии.

3.2.4.2. Приоритетность выбора схем АРВТ

Различают предпочтительные, альтернативные и приемлемые схемы АРВТ. В качестве предпочтительных и альтернативных используют схемы с доказанной вирусологической эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью.

Предпочтительные – схемы, оптимальные по совокупности параметров: эффективность, безопасность (наименьшая вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов), переносимость (частота развития побочных эффектов), удобство приема, экономичность, в том числе для отдельных групп пациентов..

Альтернативные – схемы, уступающие предпочтительным по какому-либо параметру, или менее изученные.

Приемлемые – схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами.

При выборе схемы лечения для конкретного пациента с позиции «общественного здравоохранения» рекомендуется сначала рассматривается возможность назначения пациенту наиболее экономичной из предпочтительных для него схем. Если имеются данные, свидетельствующие о том, что альтернативная схема будет для данного пациента более эффективной, безопасной или переносимой (т. е. пациент относится к одной из особых групп) назначают альтернативную схему. Альтернативные схемы назначают также пациентам, у которых развилась непереносимость

приоритетной схемы. Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за непереносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

3.2.4.3. Антиретровирусные препараты и их сочетания, не рекомендуемые для проведения АРВТ

1. Любая монотерапия, за исключением бустированных ИП (см. приемлемые схемы), из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности.
2. Любая битерапия из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности, за исключением схем АРВТ, приведенных в приемлемых режимах.
3. Тритерапия препаратами из группы НИОТ из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности, за исключением комбинации ZDV+3TC+ABC, применяемой в качестве альтернативной схемы у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл, или комбинации ZDV + 3TC + TDF (C3).
4. Любое сочетание аналогов одного нуклеозида, которые конкурируют при фосфорилировании и, в результате, снижают эффективность друг друга. Например, ZDV, d4T и Ф-АЗТ (все препараты являются аналогами тимидина) или 3TC и FTC (препараты являются аналогами цитидина).
5. d4T + ddI (повышение токсичности и риск развития угрожающих жизни осложнений, в особенности во время беременности).
6. TDF + ddI (в дозе 400 мг) – значительное повышение токсичности ddI, снижение иммунологической эффективности терапии.
7. EFV + NVP или ETR (повышение токсичности).
8. EFV женщинам, планирующим беременность; и в I триместре беременности (возможен тератогенный эффект).

9. NVP – женщинам при количестве $CD4^+$ -лимфоцитов > 250 клеток/мкл, мужчинам – > 400 клеток/мкл (повышенная вероятность развития гепатотоксичности как проявления реакции гиперчувствительности).
10. ETR + «неусиленные» ритонавиром ИП (ETR снижает концентрации ИП).
11. ETR + некоторые «усиленные» RTV ИП (ATV/r, FPV/r – ETR снижает их концентрации).
12. IDV + ATV (повышение токсичности).
13. SQV и DRV без «усиления» ритонавиром (из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности).
14. Не бустированный ATV с TDF (возможно снижение эффективности).
15. ABC и RPV при $BH > 100000$ копий в мл.

3.2.5. Оценка эффективности АРВТ

Для оценки эффективности АРВТ используют клинические и лабораторные критерии.

Клинические критерии – оценка прогрессирования ВИЧ-инфекции и течения вторичных заболеваний – являются наиболее доступными показателями клинической эффективности лечения для практического врача и, в долгосрочном плане, наиболее объективными. Однако при краткосрочном наблюдении они недостаточно достоверны из-за характерной для ВИЧ-инфекции медленной динамики заболевания, невозможности быстрого восстановления угнетенного иммунитета. Кроме того, обострение течения имеющихся у больного вторичных заболеваний или появление новых после начала АРВТ может быть проявлением синдрома восстановления иммунной системы. Особенно это характерно для пациентов с числом $CD4^+$ -лимфоцитов < 50 клеток/мкл. Поэтому признаки клинического прогрессирования ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ в течение первых 12 нед. ее проведения обычно не рассматриваются как признак ее неадекватности.

Из лабораторных критериев оценки эффективности лечения наиболее информативным в настоящее время считается определение в крови уровня

CD4⁺-лимфоцитов и ВН.

В России для определения ВН используется, в основном, метод ПЦР. При хорошем эффекте АРВТ уже к 4–8-й неделе после начала лечения ожидается снижение уровня РНК ВИЧ приблизительно в 10 раз (т. е. на 1 $\log_{10}$), к 12–16-й неделе – ниже 400 копий/мл, а через 24 нед. – ниже 50 копий/мл (ниже уровня определения) (A1). К этому же сроку (12–24-я неделя) можно ожидать и повышения уровня CD4⁺-лимфоцитов. В дальнейшем уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подъемы, не превышающие 1000 копий/мл; ожидается повышение уровня CD4⁺-лимфоцитов в среднем на 5–10 клеток/мкл в 4 нед. (B1). По мере повышения уровня CD4⁺-лимфоцитов происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).

Однако у части пациентов АРВТ не столь удачна. У 10–30% из них в течение полугода не удастся снизить ВН ниже 50 копий/мл.

Факторы, способствующие неудаче АРВТ, многообразны:

- высокий уровень ВН, низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов, наличие тяжелых вторичных заболеваний при начале лечения;
- изначальная резистентность вируса к применяемым препаратам;
- неадекватная предшествующая терапия;
- нарушение режима приема лекарств (из-за недостаточной приверженности к лечению, развития побочных реакций на прием препаратов, несоблюдение пищевого режима);
- неправильное назначение терапии (неподходящая для пациента схема лечения, плохое консультирование по режиму приема препаратов и т. д.);
- сопутствующий прием лекарств, снижающих эффективность какого-либо из компонентов АРВТ.

АРВТ считается недостаточно эффективной (или потерявшей эффективность) и нуждается в замене (при условии соблюдения режима лечения) в следующих случаях:

- появление новых или рецидив ранее отмечавшихся вторичных заболеваний (не ранее чем через 12 нед. после начала лечения) (C2);
- отсутствие повышения числа $CD4^+$ -лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение одного года лечения (B2);
- снижение количества $CD4^+$ -лимфоцитов ниже уровня, отмеченного до начала АРВТ (B1);
- снижение числа $CD4^+$ -лимфоцитов более чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения (B2);
- отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови ниже 400 копий/мл ($2,6 \log_{10}$) через 12–16 нед. или 50 копий/мл ($1,7 \log_{10}$) через 24 нед. после начала лечения (A1);
- повышение ВН до уровня > 1000 копий/мл ($3,0 \log_{10}$) в двух повторных исследованиях, если до этого был достигнут неопределяемый уровень (A1).

ВН считается наиболее, а клиническая динамика – наименее достоверным показателем эффективности АРВТ. Если эти критерии не соответствуют друг другу, надо ориентироваться на результаты исследования ВН, а при отсутствии возможности такого исследования – на изменение количества $CD4^+$ -лимфоцитов.

Количество $CD4^+$ -лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ *не учитывают как достоверные*, если эти исследования проведены менее чем через 4 нед. после перенесенных инфекционных заболеваний или вакцинации.

При получении лабораторных результатов, свидетельствующих о неэффективности терапии, для их подтверждения исследование следует повторить с интервалом не менее 4 нед.

Если неэффективность терапии подтверждается, проводят анализ возможных причин неудачи. Чаще всего она связана с нарушением режима приема препаратов. Поэтому сначала следует исключить причины, не связанные с устойчивостью вируса к принимаемым препаратам.

Необходимо обратить внимание на следующие моменты:

- соблюдение пациентом режима приема препаратов (отсутствие пропусков, соблюдение дозировок, регулярность приема);
- соблюдение предписанного для данной схемы лечения пищевого режима;
- не принимает ли пациент лекарственные препараты (или психоактивные вещества), влияющие на метаболизм какого-либо из компонентов АРВТ или усиливающие ее побочные эффекты.

Если выясняется, что нарушения режима приема или несоблюдение пищевого режима связаны с недисциплинированностью пациента, с ним проводят работу с целью повышения приверженности терапии. При необходимости к ней привлекают специалиста, имеющего соответствующую подготовку. Возможно назначение более удобного для пациента режима приема препаратов (например, 2, а не 3 раза в день; назначение препаратов, прием которых не зависит от приема пищи).

Если нарушение режима приема препаратов связано с побочными эффектами, для их коррекции следует назначить патогенетическую или симптоматическую терапию. Возможно проведение дополнительного обследования с целью выявления сопутствующих заболеваний (гепатиты, панкреатит и т. д.) или вредных привычек (прием алкоголя, курение), способствующих появлению побочных эффектов. Проводится лечение сопутствующих заболеваний. При незначительных побочных эффектах, вероятно ухудшающих качество жизни пациента, но не угрожающих его здоровью, или при наличии вредных привычек проводят дополнительное консультирование пациента с целью повышения приверженности терапии. Возможна замена плохо переносимого препарата.

Если причиной неудачи является сопутствующая терапия, проводят коррекцию либо ее, либо схемы АРВТ.

Если выясняется, что неудача терапии не связана с вышеперечисленными причинами, рекомендуется смена схемы АРВТ.

3.2.6. АРВТ первого ряда

Схема АРВТ первого ряда – схема, которая не менялась по причине неэффективности. Пациент, возобновляющий ранее прерванную эффективную терапию или сменивший схему лечения из-за ее непереносимости, все равно будет считаться получающим терапию первого ряда.

В приведенных ниже схемах лечения препараты перечисляются в алфавитном порядке (если специально не оговорено их перечисление в порядке приоритетности).

3.2.6.1. Предпочтительные и альтернативные схемы первого ряда схемы АРВТ первого ряда

Стандартная схема АРВТ включает в себя два НИОТ и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИП или ИП/г, ИИ.

	Нуклеозидная основа	Третий препарат
Предпочтительные препараты	TDF или ABC + FTC или 3TC	ННИОТ – EFV или RPV ¹ ИП - ATV/r ¹ или DRV/r ¹ или LPV/r ¹ ИИ – DTG ¹ , RAL ¹
Альтернативные препараты	ФАЗТ или ZDV + FTC или 3TC	ATV или EPV/г или FPV или SQV/г
Приемлемые препараты	d4T или ddI + FTC или 3TC	IDV/г или IDV

1. – Для особых групп пациентов

При использовании сочетаний ABC+3TC, TDF+FTC, ZDV+ 3TC для удобства пациентов, повышения приверженности и, как следствие, эффективности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов – ABC/3TC (600 мг + 300 мг) 1 раз в сутки, TDF/FTC (300+150 мг) 1 раз в сутки, ZDV/3TC (300+150 мг) 2 раза в сутки,

3.2.7. Схемы АРВТ, рекомендуемые «особым группам пациентов»

Для некоторых категорий пациентов рекомендуются конкретные схемы АРВТ поскольку для них эти схемы являются оптимальными (наиболее эффективными, безопасными или переносимыми).

К таким особым категориям относятся:

1. Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией.
2. Женщины детородного возраста, не исключающие рождение ребенка на фоне АРВТ.
3. Беременные.
4. Пациенты с низким (< 50 клеток/мкл) уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов.
5. Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного или углеводного обмена.
6. Пациенты с нейрокогнитивными расстройствами.
7. Пациенты, имеющие повышенный уровень аминотрансфераз.
- 8/ Пациенты, получающие лечение ХГС.
9. Пациенты с ХГВ.
8. Пациенты с туберкулезом.
10. Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек.
11. Пациенты, инфицированные ВИЧ-2.

3.2.7.1. Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией

Наличие анемии и/или гранулоцитопении является ограничением для назначения ZDV и содержащих его препаратов. Этим пациентам вместо ZDV при умеренной анемии или гранулоцитопении (уровень гемоглобина > 95 г/л или количество эритроцитов меньше нормы или количество нейтрофилов > 1000 клеток/мкл) рекомендуется назначать Ф-АЗТ или АВС, или TDF, а при более выраженной анемии или гранулоцитопении – АВС или TDF (перечислено в алфавитном порядке). При невозможности использования вышеперечисленных препаратов могут быть назначены d4T или ddI.

Вторым препаратом в нуклеозидной основе схемы АРВТ остается ЗТС или FTC (в России зарегистрирован только в составе комбинированных препаратов).

Выбор третьего препарата проводится на общих основаниях.

Действия в случае развития анемии и эритропении описаны в

3.2.7.2. Женщины, у которых на фоне АРВТ не исключены беременность и рождение ребенка

Женщинам, у которых на фоне АРВТ не исключены беременность и рождение ребенка, при подборе оптимальной схемы АРВТ рекомендуется назначение препаратов, наиболее безопасных для плода или беременной. В первую очередь следует избегать назначения EFV – препарата, обладающего тератогенным действием.

Рекомендуемые схемы АРВТ:

- при количестве $CD4^+$ -лимфоцитов от 50 до 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ – NVP в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + 3TC, или FTC);
- при любом количестве $CD4^+$ -лимфоцитов – ATV/г или LPV/г в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + 3TC, или FTC.

В качестве альтернативных препаратов можно назначать DRV/г или SQV/г, а при невозможности их назначения – другие ИП. Как альтернативные НИОТ могут назначаться d4T и ddI, но не в сочетании друг с другом.

3.2.7.3. Беременные

Рекомендуемые схемы АРВТ:

ATV/г или LPV/г в сочетании с ZDV/3TC или Ф-АЗТ + 3TC.

При назначении АРВТ беременным предпочтение отдается препаратам с доказанной безопасностью для плода и беременных и с хорошо изученной фармакокинетикой у беременных.

В качестве третьего компонента схемы АРВТ предпочтительными являются LPV/г в таблетках (400/100 мг 2 раза в сутки, а в III триместре – 600/150 мг 2 раза в сутки) или ATV/г в стандартной дозе, которая не меняется на протяжении всей беременности (A1).

При непереносимости LPV/г или ATV/г можно использовать (в порядке приоритетности) DRV/г, SQV/г, NVP (при $CD4 < 250$ клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ), EFV (только при сроке беременности более

13 нед.), Если применение ни одного из этих препаратов невозможно, могут использоваться другие бустированные ИП. Частота назначения всех ИП (за исключением ATV/r) – не реже 2 раз в сутки.

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется ZDV/ЗТС или ФАЗТ + ЗТС. При наличии анемии, эритропении или гранулоцитопении проводится коррекция терапии, как описано в разделе «Пациенты с анемией, эритропенией и гранулоцитопенией». Не рекомендуется применять при беременности сочетание d4Т с ddI из-за высокого риска развития лактоацидоза (А4).

Применение EFV не рекомендуется в I триместре беременности, так как он может оказать токсическое действие на плод. Также не рекомендуется применение небустированных ИП (эффективность может быть недостаточна). Если беременность наступила на фоне приема EFV или небустированного ИП, их следует заменить препаратом, рекомендуемым для применения у беременных.

Если беременность наступила на фоне уже проводимой терапии с использованием DRV/r, SQV/r, NVP, ABC, TDF, проводить замену этих препаратов не рекомендуется.

При назначении и проведении АРВТ у беременных следует опираться на руководства и протоколы по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку.

3.2.7.4. Пациенты с исходно низким количеством CD4⁺-лимфоцитов (< 50 клеток/мкл)

Рекомендуемые схемы АРВТ:

ATV/r или DRV/r в сочетании с ABC или TDF + ЗТС, или FTC.

При использовании в схемах АРВТ «усиленных» RTV ИП отмечено более быстрое и выраженное (по сравнению со схемой, включающей ННИОТ) увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов. Также более быстрое восстановление уровня CD4⁺-лимфоцитов происходит при применении ABC в сравнении с ZDV (B2). Поэтому для лечения пациентов с низким уровнем

CD4⁺-лимфоцитов рекомендуется применять схемы, включающие бустированный ИП. В качестве нуклеозидной основы рекомендуется применять комбинацию ABC с 3ТС (предпочтительно комбинированный препарат ABC/3ТС) или TDF с 3ТС в стандартных дозах (или комбинированный препарат TDF/FTC). Однако у пациентов с ВН > 100 000 копий/мл препараты, содержащие ABC, применять не рекомендуется.

3.2.7.5. Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, больные с риском сердечно-сосудистой патологии

Для этих пациентов в качестве нуклеозидной основы рекомендуются **Ф-АЗТ** или **ZDV**, или **TDF** (при отсутствии признаков нарушения минерализации костей и/или патологии почек) или **ABC** (пациентам старше 50 лет при отсутствии дополнительного риска сердечно-сосудистой патологии) + **3ТС** или **FTC**

Выбор третьего препарата:

- при количестве CD4⁺-лимфоцитов от 50 до 250 клеток/мкл (для женщин) или от 50 до 400 клеток/мкл (для мужчин) и нормальном уровне активности АЛТ и/или АСТ – **NVP**;
- при любом количестве CD4⁺-лимфоцитов > 50 в мкл и непереносимости **NVP** – **ATV** (при его непереносимости, в порядке приоритетности, – **EFV** или **RPV**, или **RAL**);
- при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл – **ATV/r** или **DRV/r**, при невозможности их применения – **FPV/r** или **SQV/r**;

Больные с риском сердечно-сосудистой патологии нуждаются в назначении препаратов, в наименьшей степени влияющих на липидный и углеводный обмен.

Небустированный **ATV** (в отличие от большинства ИП), ИИ **RAL**, **NVP**, **RPV** и **ETR** из группы ННИОТ, а также антагонист CCR5-рецепторов **MVC** в наименьшей степени влияют на углеводный и липидный обмен. Поэтому указанные препараты оптимальны для этой группы пациентов, однако **MVC** и

ETV разрешены к применению в России только в схемах второго ряда и схемах резерва, а применение RAL ограничено его высокой стоимостью. Большинство ИП/г влияют на углеводный и липидный обмен сильнее, чем препараты других групп.

При формировании нуклеозидной основы схемы APBT у лиц старшего возраста необходимо учитывать, что 2 наиболее современных и малотоксичных препарата группы НИОТ – ABC и TDF – у этих пациентов должны применяться с осторожностью. Это связано с имеющимися данными о нефротоксичности TDF и его неблагоприятном влиянии на минерализацию костей, а также возможном повышении риска ИБС при применении ABC.

Действия в случае развития дислипидемии описаны в Приложении 4.

При необходимости совместно с кардиологом назначаются липидоснижающие препараты. Однако, при их назначении необходимо учитывать совместимость с антиретровирусными препаратами (приложение 7).

При нарушении углеводного обмена ведение пациента осуществляется совместно с эндокринологом.

3.2.7.6. Пациенты с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами)

Основным критерием выбора препаратов для данной категории пациентов является способность препаратов хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер.

Рекомендуемая схема APBT:

LPV/r или DRV/r (1200/200 мг в сутки), или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или ZDV + ЗТС. NVP?

Другие сочетания можно использовать в качестве альтернативных, при этом следует учитывать, что из препаратов группы НИОТ после ZDV наилучшим проникновением через гематоэнцефалический барьер обладают ABC и d4T.

3.2.7.7. Пациенты с ВИЧ-2

Рекомендуемые схемы АРВТ:

ATV/r или DRV/r, или LPV/r в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + 3ТС или FTC.

В качестве альтернативы могут использоваться другие препараты групп ИП и НИОТ. Препараты группы ННИОТ на ВИЧ-2 не действуют. Действие препаратов других групп изучено недостаточно.

3.2.7.8. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГВ (В+D)

Рекомендуемые схемы АРВТ:

- при нормальном уровне активности АЛТ и/или АСТ или при повышении его не более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) – **EFV или RPV** (при наличии противопоказаний к назначению EFV) **в сочетании с TDF + (3ТС или FTC);**
- при уровне активности АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза выше ВГН – **бустированный ИП/r или RAL в сочетании с TDF + (3ТС или FTC) (B1).**

При подборе АРВТ пациентам с ХГВ необходимо назначать препараты, обладающие наименьшей гепатотоксичностью.

Решающим фактором для выбора **TDF, 3ТС и FTC** в схемах АРВТ является их способность эффективно подавлять репликацию не только ВИЧ, но и ВГВ. Поэтому сочетание этих препаратов в стандартной дозировке используют в качестве нуклеозидной основы при лечении больных ВИЧ-инфекцией, сочетающейся с гепатитом В или В+D.

При развитии резистентности ВГВ к 3ТС у пациента, ранее получавшего схему АРВТ, не включавшую TDF, его необходимо назначить вместо другого НИОТ. В качестве альтернативы при невозможности назначения TDF дополнительно к АРВТ рекомендуется назначение энтекавира в дозе 1 мг в сутки как четвертого препарата (3ТС при этом не отменяется).

Кроме того, у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГВ при развитии почечной патологии возможна замена TDF другим препаратом из

группы НИОТ и добавление энтекавира в дозе 1 мг в сутки для лечения ХГВ (В2).

При развитии резистентности ВИЧ к ЗТС, но сохранении к нему чувствительности ВГВ необходимо учитывать высокую вероятность обострения ХГВ при замене ЗТС другим НИОТ, не активным в отношении ВГВ. В этой ситуации следует заменить ЗТС на TDF.

Возможно использовать один из следующих альтернативных вариантов:

- подобрать препараты в схему АРВТ на основе исследования резистентности ВИЧ, при этом в качестве четвертого препарата оставить ЗТС, к которому сохранена чувствительность ВГВ;
- в качестве четвертого препарата вместо ЗТС назначить телбивудин или энтекавир (В3).

Обострение гепатита В может наступить и при отмене TDF. Поэтому при развитии резистентности к этому препарату или его непереносимости следует заменить TDF на другой НИОТ и назначить другой препарат подавляющий репликацию ВГВ (телбивудин или энтекавир). Если имеет место только резистентность ВИЧ к TDF, но его непереносимости нет, возможно сохранение TDF в схеме лечения с добавлением другого НИОТ, к которому ВИЧ сохранил чувствительность.

3.2.7.9. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС

При лечении пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГС необходимо учитывать несколько дополнительных факторов:

- меньшую эффективность лечения ХГС при низком количестве $CD4^{+}$ -лимфоцитов;
- гепатотоксичность некоторых антиретровирусных препаратов;
- возможное негативное взаимодействие антиретровирусных препаратов с препаратами, применяемыми для лечения ХГС.

При уровне $CD4^{+}$ -лимфоцитов > 500 клеток/мкл рекомендуется начать с лечения ХГС, а после его завершения, при необходимости, начать АРВТ. При уровне $CD4^{+}$ -лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл рекомендуется начать

АРВТ, к которой через несколько недель присоединить лечение ХГС. При уровне $CD4^+$ -лимфоцитов < 350 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ, а лечение ХГС начать при повышении уровня $CD4^+$ -лимфоцитов > 350 клеток/мкл. Если не удастся достичь уровня > 350 клеток/мкл, терапию ХГС присоединяют в том случае, когда ее польза превышает возможный риск.

При подборе АРВТ пациентам с ХГС необходимо, по аналогии с лечением пациентов с ХГВ, подбирать препараты, обладающие наименьшей гепатотоксичностью.

При назначении терапии ХГС ПегИФН альфа-2 (1,5 мкг/кг/нед или 180 мкг/нед) и рибавирином (15 мг/кг/сут) необходимо учитывать лекарственные взаимодействия некоторых НИОТ с рибавирином.

Не рекомендуется сочетание рибавирина с ZDV (увеличивается частота развития анемии) (B4), ddI (повышается вероятность декомпенсации заболевания печени) или d4T (повышается вероятность развития стеатоза печени) (C4). ABC и рибавирин являются производными одного нуклеозида и конкурируют в процессе фосфорилирования, что не имеет клинического значения при назначении рибавирина в дозе не менее 13,6 мг/кг (стандартной терапевтической дозе).

Оптимальным сочетанием НИОТ является **TDF + (3ТС или FTC)** в стандартных дозировках. При невозможности применять TDF, если у пациента нет анемии, назначают Ф-АЗТ или ABC. При наличии анемии (гемоглобин < 95 г/л) препаратом выбора является ABC (B2).

Стандартная схема АРВТ для больных ВИЧ инфекцией, сочетанной с ХГС, не получающих лечения ХГС пегинтерфероном альфа-2 и рибавирином:

- при нормальном или незначительно повышенном (не более чем в 2,5 раза выше ВГН) уровне активности АЛТ и/или АСТ – **EFV или RPV в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + 3ТС, или FTC.**
- при более высоком уровне активности АЛТ и/или АСТ – **бустированный RTV ИП, или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или**

TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC.

Стандартная схема АРВТ для больных ВИЧ + ХГС, получающих лечение ХГС пегинтерфероном альфа-2 и рибавирином:

- при нормальном уровне активности АЛТ и/или АСТ или повышении его не более чем в 2,5 раза выше ВГН – **EFV** или **RPV** (при наличии противопоказаний к назначению EFV) **в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF + ЗТС, или FTC.**

- при уровне активности АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза выше ВГН – **бустированный RTV ИП, или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF + ЗТС, или FTC.**

Включение в состав схемы терапии ХГС с генотипом 1 (в дополнение к пегинтерферону и рибавирину) ИП NS3 телап्रेвира (TVR), боцепревира (BOC) и Семипревира (SMV) также обуславливает выбор схемы АРВТ (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендации по совместному применению ИП ВГС и антиретровирусных препаратов

Схема АРВТ	Рекомендации
Больные не получают АРВТ	Можно применять BOC, TVR и SMV
RAL + 2 НИОТ	Можно применять BOC, TVR, SMV
ETR + 2 НИОТ	Можно применять BOC и TVR SMV – данных недостаточно
RPV + 2 НИОТ	Можно применять BOC, TVR, SMV
ATV/r + 2 НИОТ	Можно применять TVR в стандартной дозе, BOC, SMV - не рекомендуются
MVC + 2 НИОТ	Можно применять TVR в стандартной дозе, BOC не рекомендуется, MVC – данных недостаточно
EFV + 2 НИОТ	Можно применять TVR в повышенной дозе (1125 мг каждые 7–9 ч), BOC, SMV не рекомендуются

Применение RAL, RPV или ETR в составе схемы АРВТ при терапии ХГС ИП может быть оптимальным выбором, поскольку лекарственные взаимодействия между этими препаратами и ИП NS3 минимальны.

EFV можно использовать совместно с TVR, однако необходимо увеличить дозу TVR до 1125 мг 3 раза в сутки. При сочетании в схеме лечения TVR и ИП ВИЧ выбор последнего ограничен ATV, усиленным ритонавиром (ATV/r). MVC может применяться с TVR без изменения дозировок.

Выбор нуклеозидной основы АРВТ при сочетании с тройной терапией ХГС проводят по тем же принципам, что и при сочетании с двойной терапией.

Если на момент решения вопроса о начале терапии ХГС пациент уже получает эффективную АРВТ (РНК ВИЧ <50 копий/мл; CD4+лимфоциты > 100 клеток/мкл), схему лечения ВИЧ-инфекции (без ущерба для эффективности АРВТ) можно изменить на время применения ИП ВГС (12 недель для TVR и SMV, 44 недели – для BOC). Так, ИП ВИЧ (кроме ATV) можно на это время заменить на RPV, ETR или RAL. Если в схеме АРВТ использовали невирапин или эфавиренз, то изменение терапевтического режима следует произвести не менее чем за 1 неделю до начала терапии ХГС с применением ИП ВГС. После окончания периода лечения ИП ВГС можно вновь вернуться к исходной схеме АРВТ.

Больным сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С) для терапии хронического гепатита С (генотип 1) в качестве схемы выбора рекомендуется режим «3D» в сочетании с рибавирином. Длительность терапии 12 недель. Терапевтический режим включает препараты: ненуклеозидный ингибитор полимеразы ВГС (NS5B) Dasabuvir (ABT- 333, DSV, Exviera®) 1 таблетка (250- мг) x 2 раза в сутки + комбинированный препарат (Viekirax®) ингибитор протеазы ВГС (NS3/4A) Paritaprevir (ABT-450, PTV)/ritonavir (150/100 мг) + ингибитор комплекса NS5A Ombitasvir (ABT-267, OMV) (25 мг) 2 таблетки x 1 раз в сутки ± рибавирин (RBV) в

суточной дозе, подобранной по массе тела.

Данная схема не рекомендуется больным с декомпенсированным циррозом печени:

- Класс В: не рекомендуется
- Класс С: противопоказан

Таблица 1. Схемы терапии и длительность лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией с генотипом 1 ВГС

Пациенты	Схема лечения	Длительность терапии
Генотип 1a, без цирроза	PTV/r+OMV+DSV+RBV	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	PTV/r+OMV+DSV+RBV	24 недели
Генотип 1b, без цирроза	PTV/r+OMV+DSV	12 недель
Генотип 1b, с циррозом	PTV/r+OMV+DSV+RBV	12 недель

Поскольку режим «3D» включает ингибитор протеазы вируса гепатита С (Paritaprevir), усиленный ритонавиром, данную схему следует назначать только тем больным ВИЧ-инфекцией, которые получают АРВТ. Лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов и схемы «3D» представлены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по одновременному приему антиретровирусных препаратов и схемы PTV/r+OMV+DSV

Класс препаратов	Препараты	Рекомендации по совместному применению
ННИОТ	Efavirenz Ralpivirine	Совместное применение не рекомендовано
ИП ВИЧ	Atazanavir/RTV	Прием ATV 300 мг (без RTV) 1 раз утром вместе с OMV+PTV/r
	Darunavir/RTV, Lopinavir/RTV	Совместное применение не рекомендовано

ИИ	Raltegravir Dolutegravir	Рекомендуется Данных недостаточно (вероятно рекомендуется)
----	-----------------------------	--

Больным сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С) для терапии хронического гепатита С (генотип 1) в качестве схемы выбора рекомендуется режим «3D» в сочетании с рибавирином. Длительность терапии 12 недель. Терапевтический режим включает препараты: ненуклеозидный ингибитор полимеразы ВГС (NS5B) Dasabuvir (ABT- 333, DSV, Exviera®) 1 таблетка (250- мг) х 2 раза в сутки + комбинированный препарат (Viekirax®) ингибитор протеазы ВГС (NS3/4A) Paritaprevir (ABT-450, PTV)/ritonavir (150/100 мг) + ингибитор комплекса NS5A Ombitasvir (ABT-267, OMV) (25 мг) 2 таблетки х 1 раз в сутки ± рибавирин (RBV) в суточной дозе, подобранной по массе тела.

Данная схема не рекомендуется больным с декомпенсированным циррозом печени:

- Класс В: не рекомендуется
- Класс С: противопоказан

Таблица 1. Схемы терапии и длительность лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией с генотипом 1 ВГС

Пациенты	Схема лечения	Длительность терапии
Генотип 1a, без цирроза	PTV/r+OMV+DSV+RBV	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	PTV/r+OMV+DSV+RBV	24 недели
Генотип 1b, без цирроза	PTV/r+OMV+DSV	12 недель
Генотип 1b, с циррозом	PTV/r+OMV+DSV+RBV	12 недель

Поскольку режим «3D» включает ингибитор протеазы вируса гепатита С (Paritaprevir), усиленный ритонавиром, данную схему следует назначать только тем больным ВИЧ-инфекцией, которые получают АРВТ.

Лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов и схемы «3D» представлены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по одновременному приему антиретровирусных препаратов и схемы PTV/r+OMV+DSV

Класс препаратов	Препараты	Рекомендации по совместному применению
ННИОТ	Efavirenz Rilpivirine	Совместное применение не рекомендовано
ИП ВИЧ	Atazanavir/RTV	Прием ATV 300 мг (без RTV) 1 раз утром вместе с OMV+PTV/r
	Darunavir/RTV, Lopinavir/RTV	Совместное применение не рекомендовано
ИИ	Raltegravir Dolutegravir	Рекомендуется Данных недостаточно (вероятно рекомендуется)

3.2.7.10. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и циррозом печени

При декомпенсированном циррозе метаболизм антиретровирусных препаратов (ИП, ННИОТ), как и большинства других препаратов, метаболизм которых осуществляется в печени, ухудшается, поэтому во избежание риска их накопления, необходимо снижать дозы ИП, ННИОТ, ZDV и ABC.

Информация о фармакокинетике антиретровирусных препаратов у больных с декомпенсированным циррозом печени и рекомендации по коррекции их доз у этой категории пациентов представлены в табл.3.

Таблица 3. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
НИОТ			
Зидовудин	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; < 5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае непереносимости (анемия) – снижение суточной дозы
Ламивудин	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекции дозы не требуется
Эмтрицита бин	80% выводится почками	Данных нет	Коррекции дозы не требуется
Ставудин	80% выводится почками	Не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени
Диданозин	50% выводится почками	Данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита
Тенофовир	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекции дозы не требуется

Таблица 3. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
Абакавир	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; < 5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата	Избегать назначения. При индексе 5–6 баллов по Чайлду–Пью – 200 мг 2 раза в сутки (использовать сироп). При индексе > 6 баллов противопоказан
ННИОТ			
Невирапин	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска развития тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4). При циррозе печени класса В или С по Чайлду–Пью противопоказан

Таблица 3. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
Эфавиренз	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется. Данных мало	При повышении уровня аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС. По возможности следить за сывороточной концентрацией препарата
Этравирин	Печень (изоферменты CYP)	Данных мало	При циррозе печени класса А или В по Чайлду–Пью изменения дозы не требуется. При циррозе печени класса С данных по изменению дозы нет

ИП

Таблица 3. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
Индинавир	Печень (изоферменты CYP)	Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить, по крайней мере, до 600 мг x 3 раза в сутки без ритонавира или 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира x 2 раза в сутки
Саквинавир	Печень (изоферменты CYP)	Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир /ритонавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата

Таблица 3. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
Атазанавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При индексе 7–9 баллов по Чайлду–Пью – 300 мг 1 раз в сутки (использовать сироп). При индексе > 9 баллов не рекомендуется. При индексе > 7 баллов не рекомендуется использование атазанавира, усиленного ритонавиром

Таблица 3. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
Фосампренавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Индекс Чайлда–Пью и дозы <i>Ранее не получали ИП:</i> 5–9 – 700 мг 2 раза в день; 10–15 – 350 мг 2 раза в день. <i>Ранее получали или не получали ИП:</i> 5–6 – 700 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день; 7–8 – 450 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день; 10–15 – 300 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
Дарунавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется. При тяжелом поражении печени противопоказан

Таблица 3. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
Типранавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При циррозе печени класса А или В по Чайлду–Пью применять с осторожностью. При циррозе печени класса С противопоказан

Ингибиторы слияния

Энфувиртид	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы нет
------------	--	---------------	------------------------------------

Ингибиторы CCR5-рецепторов

Маравирок	25% метаболизируется изоферментом 3A4 цитохрома P450	Влияние небольшое	Рекомендаций по изменению дозы нет. При наличии поражения печени концентрация препарата в крови может быть несколько выше
-----------	--	-------------------	---

ИИ

Энфувирти д	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы нет
Ингибиторы CCR5-рецепторов			
Ралтегравир	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется. При тяжелом поражении печени рекомендаций по изменению дозы нет
Источник: Wyles et al., 2005; Salmon et al., 2005; DHHS, January 10, 2011			

3.2.7.11. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями почек

У пациентов с патологией почек можно использовать предпочтительные схемы АРВТ. Для оценки функции почек рекомендуется провести УЗИ почек, определить уровни креатинина и мочевины в крови, клиренс креатинина, белка в моче, глюкозы и фосфата в крови и моче. Клиренс креатинина рассчитывают по формуле Кокрофта–Голта для мужчин:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{\text{Масса (кг)} \times [140 - \text{возраст (годы)}]}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

Для женщин полученный по этой формуле результат следует умножить на 0,85.

TDF не рекомендуется больным с почечной недостаточностью. Его не следует назначать вместе с другими нефротоксичными препаратами. При применении IDV, ATV и, возможно, DRV существует повышенная вероятность развития почечнокаменной болезни. Препараты из групп ИП (кроме IDV) и ННИОТ практически полностью выводятся печенью, поэтому при почечной недостаточности у пациента необходимо корректировать суточную дозу только препаратов группы НИОТ (табл. 4).

Таблица 4. Дозы антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности

Препарат	Стандартная доза	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза при почечной недостаточности
ZDV	300 мг 2 раза в сутки	> 10 < 10	250 мг 2 раза в сутки 300–400 мг
ЗТС	300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки	> 50 30–49 < 30 < 5	Стандартная доза 150 мг 1 раз в сутки, 150 мг (15 мл) в 1-й день, 100 мг (10 мл) в последующие дни 50 мг (5 мл) в 1-й день, 25 мг (2,5 мл) в последующие дни
AZT/ЗТС	1 таблетка 2 раза в сутки	> 50 < 50	Стандартная доза Не рекомендуется
ABC	300 мг 2 раза в сутки	> 50 < 50	Стандартная доза Противопоказан
AZT/ЗТС/ABC	1 таблетка 2 раза в сутки	> 50 < 50	Стандартная доза Не рекомендуется
d4T	40 мг 2 раза в сутки (> 60 кг) 30 мг 2 раза в сутки(< 60 кг)	> 50 30–49 < 30	Стандартная доза Половина стандартной дозы Четверть стандартной дозы
ddI	400 мг 1 раз в сутки (> 60 кг) 250 мг 1 раз в сутки (< 60 кг) (в комбинации с TDF не превышать	> 60 30–59 10–29	Стандартная доза Половина стандартной дозы 150 или 100 мг 1 раз в сутки

	250 мг 1 раз в сутки)	< 10	100 или 75 мг 1 раз в сутки
TDF	300 мг 1 раз в сутки	> 50 30–49 10–29 ГД	Стандартная доза 300 мг каждые 2 дня 300 мг каждые 72–96 ч 300 мг каждые 7 дней после ГД
FTC	200 мг 1 раз в сутки	> 50 30–49 15–29 < 15 (включая ГД)	Стандартная доза 200 мг каждые 2 дня 200 мг каждые 72 ч 200 мг каждые 96 ч
TDF /FTC	1 таблетка 1 раз в сутки	> 50 30–49 < 30 и ГД	Стандартная доза каждые 24 ч 1 таблетка каждые 48 ч Не рекомендуется

ГД – гемодиализ.

Источник: К. Хоффман, Ю.К. Роксторх, 2009

В случае обнаружения белка в моче и/или снижении скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин при повторном исследовании в течение 3 месяцев показана консультация терапевта (нефролога), дополнительное обследование (Приложение 6) и совместное ведение пациента совместно с терапевтом или нефрологом.

3.2.7.12. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Показания к назначению АРВТ и основные ее принципы у больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) практически не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким (< 100 клеток/мкл) числом CD4⁺-лимфоцитов задержка начала АРВТ может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти, поэтому таким

пациентам рекомендуется не откладывать начало АРВТ более чем на 2–3 нед. после начала противотуберкулезной терапии (табл. 5).

Таблица 5. АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов	Рекомендации
< 100 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулеза. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2–3 нед.) присоединяют АРВТ
От 100 до 350 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулеза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес.). При наличии нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП), существенных лекарственных взаимодействий между АРВП и ПТП, низкой приверженности пациента к лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулеза. При снижении количества CD4 ⁺ -лимфоцитов до значений < 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно
> 350 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулеза, одновременно проводят контроль количества CD4 ⁺ лимфоцитов. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4 ⁺ лимфоцитов становится < 350 клеток/мкл или имеет место прогрессирование туберкулезного процесса. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4 ⁺ лимфоцитов > 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулеза.

При назначении лечения следует учитывать, что при использовании *рифампицина* в схемах противотуберкулезной терапии рекомендуется *предпочтительная схема АРВТ первой линии* для лечения ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом: **EFV в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC.** При массе тела больного 60 кг и более суточная доза EFV может быть увеличена до 800 мг. Не рекомендуется одновременный

прием рифампицина и ИП, RPV и ETR.

Альтернативные схемы

При исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл возможно применение схемы АРВТ, включающей 3 НИОТ.

1. ABC + ZDV + ЗТС в стандартных дозировках (предпочтительно использовать комбинированный препарат ZDV/ЗТС/ABC – 1 таблетка 2 раза в день). У больных с уровнем РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема 2 НИОТ+ННИОТ (ZDV/ЗТС + EFV).

2. NVP 200 мг (1 таблетка) 1 раз в день в течение 14 дней, далее по 200 мг 2 раза в день + 2 НИОТ (ZDV и ЗТС в стандартных дозировках). NVP не рекомендуется назначать женщинам при количестве CD4⁺-лимфоцитов более 250 клеток/мкл и мужчинам – более 400 клеток/мкл. Данную схему можно применять только при невозможности применения других схем, так как в сочетании с рифампицином уровень NVP в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов.

3. RAL 800 мг (2 таблетки) 2 раза в день + 2НИОТ.

4. MVC 600 мг 2 раза в день + 2 НИОТ.

У больных туберкулезом с исходно низким (< 100 клеток/мкл) количеством CD4⁺-лимфоцитов в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2 НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен ENF – 90 мкг 2 раза в день подкожно в течение 6 мес. (С3).

При необходимости применения в составе схемы ПТТ рифампицина и отсутствия возможности использования других вариантов схемы АРВТ (включающих 3НИОТ, ННИОТ, ингибитор интегразы или антагонист рецепторов CCR5), в качестве приемлемого режима АРВТ пациенту может быть назначена схема АРВТ, включающая 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир в двойной суточной дозе (800/200 мг 2 раза/сутки) или лопинавир/ритонавир в стандартной суточной дозе (400/100 мг 2 раза/сутки) с добавлением ритонавира в дозе 300 мг 2 раза/сутки (С3).

Противотуберкулезный препарат *рифабутин* можно использовать

совместно со всеми ИП и со всеми ННИОТ, а также с ИИ ВИЧ и препаратами, блокирующими присоединение ВИЧ к клетке. В некоторых случаях требуется коррекция дозы рифабутина или антиретровирусных препаратов (табл. 6).

Таблица 6. Взаимодействие рифабутина и антиретровирусных препаратов

Препарат	Концентрация антиретровирусного препарата	Концентрация рифабутина	Коррекция режима дозирования
Нуклеозидные ингибиторы	Не меняется	Не меняется	Применяют стандартные дозировки
FPV	↓ на 15%	↑ на 193%	FPV – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю
EFV	Не меняется	↓ на 35%	EFV – в стандартной дозировке; рифабутин – 450 мг в сутки или 600 мг 3 раза в неделю
IDV	↓ на 32%	↑ в 2 раза	IDV – 1000 мг каждые 8 ч; рифабутин – 150 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю
NVP	Не меняется	Не меняется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; рифабутин – 300 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю
RTV	Не меняется	↑ в 4 раза	RTV – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3

			раза в неделю
SQV	↓ на 40%	–	Не рекомендуется без усиления ритонавиром
LPV/г	Не меняется	↑ в 3 раза	LPV/г – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3 раза в неделю
ATV	Не меняется	↑ в 2,5 раза	ATV – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3 раза в неделю
Схемы ИП с усилением ритонавиром (SQV, ATV, IDV, APV, FPV, DRV)	–	–	ИП – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3 раза в неделю
ETR	↓ на 37%	↓ на 17%	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза рифабутина – 300 мг в сутки. Если ETR применяется вместе с ИП/г и необходимо использовать рифабутин, то следует искать замену ETR.
RPV	Не меняется	↓ на 46%	Одновременное применение противопоказано
RAL	Не меняется	Не меняется	Стандартные дозировки обоих препаратов

MVC	Не меняется	↓ возможно	Если MVC применяется без ИП/г, используют стандартные дозировки; если с ИП/г – MVC назначают в дозе 0,15 г 2 раза в день
ENF	Не меняется	Не меняется	Стандартные дозировки обоих препаратов

3.2.8. Приемлемые схемы АРВТ и режимы приема антиретровирусных препаратов

Приемлемыми считаются схемы АРВТ или режимы приема отдельных антиретровирусных препаратов, которые по параметрам эффективности, переносимости, безопасности или изученности уступают альтернативным и, тем более, приоритетным.

Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за непереносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

К таким схемам относятся:

1. ddI 400 мг в сутки (250 мг в сутки при массе тела < 60 кг) + ЗТС + EFV или ИП/г, или RAL в стандартных дозировках (C2).

2. d4T 30 мг в сутки (вне зависимости от массы тела) + ЗТС + EFV или ИП/г, или RAL в стандартных дозировках (C1).

3. TDF (в стандартной дозировке) + ddI (250 мг в сутки вне зависимости от массы тела) + EFV или ИП/г, или RAL в стандартных дозировках (C3). При сочетании TDF и ddI возможен недостаточный иммунологический ответ при наличии полного подавления репликации ВИЧ.

4. У больных туберкулезом с исходно низким (< 100 клеток/мкл) количеством CD4⁺-лимфоцитов в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2 НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен ENF (90 мкг 2 раза

в день подкожно в течение 6 мес.) (С3).

5. ННИОТ + ИП – EFV + LPV/r; ETR + DRV/r (B2).

6. ИП/r + ИИ – LPV/r + RAL (B2).

7. Монотерапия некоторыми ИП/r: LPV/r (2 раза в сутки); DRV/r (2 раза в сутки) без нуклеозидной основы (B2). Проведение терапии по такой схеме возможно только для продолжения АРВТ при высокой эффективности схемы первой линии (полное подавление репликации РНК ВИЧ не менее 6 мес. и повышение количества $CD4^+$ -лимфоцитов > 500 клеток/мкл) при невозможности продолжать лечение по схеме ВААРТ или с целью упрощения схемы лечения.

8. Битерапия ИП/r: LPV/r (2 раза в сутки) + ЗТС; DRV/r (2 раза в сутки) + ЗТС, ATV/r + ЗТС (B2). Проведение терапии по такой схеме возможно только для продолжения АРВТ при высокой эффективности схемы первой линии (полное подавление репликации РНК ВИЧ не менее 6 мес. и повышение количества $CD4^+$ -лимфоцитов > 500 клеток/мкл) при невозможности продолжать лечение по схеме ВААРТ или с целью упрощения схемы лечения.

3.2.9. Изменение схемы АРВТ

3.2.9.1. Изменение схемы АРВТ при развитии непереносимости антиретровирусных препаратов

Для оценки безопасности проводимой терапии с целью ее своевременной коррекции в ходе лечения проводится плановое обследование согласно схеме, приведенной в разделе «Диспансерное наблюдение при проведении АРВТ». В случае возникновения нежелательных явлений (любые отклонения от нормы в состоянии больного, в том числе лабораторные, независимо от связи с проводимой терапией) проводятся внеплановые обследования с целью уточнения их связи с течением ВИЧ-инфекции и проводимой терапией.

При развитии непереносимости какого-либо из антиретровирусных препаратов схему АРВТ изменяют в соответствии со спектром побочных

явлений. При развитии непереносимости одного из компонентов АРВТ сначала целесообразно попытаться провести корректирующие мероприятия, не изменяя дозы и схемы приема препаратов. Не рекомендуется снижать дозу одного из препаратов или отменять его на срок более 3 сут.

Целесообразно заменить не все препараты, а только то лекарственное средство, прием которого вызвал побочный эффект, с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений.

Если необходимость в отмене препарата, вызвавшего нежелательное явление, все же возникает, то, для минимизации риска развития резистентности может быть рекомендована следующая тактика:

- при применении схем, содержащих 2НИОТ + ИП или ИИ возможно временное прерывание приема всех препаратов.
- при применении схем, содержащих 2НИОТ + ННИОТ (если предполагается, что нежелательное явление связано именно с ННИОТ) целесообразно временно отменить только его, продолжив прием «нуклеозидной основы» не менее 1 недели.
- Если предполагается, что непереносимость связана с НИОТ возможна временная отмена одного из препаратов нуклеозидной основы только, если в схеме АРВТ присутствует ИП.

Необходимо учитывать и возможное взаимодействие с другими препаратами (не только антиретровирусными), входящими в схему лечения. При этом нельзя забывать и о препаратах, которые больной в настоящее время не получает, но которые, возможно, будут ему вскоре назначены. В табл. 7 представлены варианты замены антиретровирусных препаратов при развитии нежелательных эффектов.

Таблица 7. Смена антиретровирусных препаратов при развитии лекарственной непереносимости

Исходный	Токсическая реакция	Препарат замены
----------	---------------------	-----------------

препарат		(приоритетные препараты указаны в алфавитном порядке, альтернативные – после «или» в порядке приоритетности)
A3T (ZDV)	Анемия, нейтропения, астения, бессонница, головная боль, тошнота	Ф-A3T, ABC, TDF или d4T, ddI
d4T	Периферическая невропатия, панкреатит Диарея, тошнота	Ф-A3T, ABC, TDF, ZDV Ф-A3T, ABC, TDF
ddI	Панкреатит Периферическая невропатия	Другие НИОТ, кроме d4T
ЗТС	Специфические токсические реакции не выявлены	Другие НИОТ
TDF	Нефропатия, нарушение минерализации костей	Ф-A3T, ABC, ZDV
Ф-A3T	Анемия, нейтропения, тошнота	ABC, TDF или d4T, ddI
ATV или ATV/r	Желтуха, гипербилирубинемия, появление камней в почках	ННИОТ или другой ИП (за исключением IDV), RAL
IDV или IDV/r	Нефролитиаз, тромбоцитопения, нарушения зрения Гипербилирубинемия Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ или другой ИП (за исключением ATV) ННИОТ или другой ИП (за исключением ATV) ННИОТ, ATV, ATV/r, DRV/r, FPV/r, SQV/r или RAL, MVC

FPV или FPV/г	Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ, ATV/г, DRV/г или ATV, RAL, MVC
	Гепатотоксичность	ATV, ATV/г, DRV/г, FPV/г, NVP или EFV, RAL, RPV, ETR, MVC, SQV/г
LPV/г	Диарея, нарушения липидного и углеводного обмена	Другой ИП/г (кроме IDV), ННИОТ или ATV, RAL, MVC
SQV/г	Головная боль, тошнота, диарея	Другой ИП/г (кроме LPV/г), ННИОТ или ATV, FPV, RAL, MVC ATV/г, DRV/г,
	Гепатотоксичность	FPV/г, LPV/г, RPV или ETR, ATV, RAL, MVC
	Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ, ATV/г, DRV/г или ATV, RAL, MVC
NVP	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	ATV/г, LPV/г, DRV/г, SQV/г или RAL
	Гепатотоксичность	LPV/г, ATV/г, DRV/г, SQV/г, FPV/г или RAL
EFV	Гепатотоксичность	ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г или RAL, MVC
	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г или RAL, MVC
	Психические расстройства	NVP или RPV, ИП/г, ATV, RAL, MVC
ETR	Гепатотоксичность,	ATV/г, DRV/г, FPV/г, LPV/г, RTV, SQV/г или ATV, RAL, MVC
	Сыпь	ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г или RAL, MVC
RPV	Сыпь	ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г, или RAL, MVC

Обследования, необходимые для предупреждения развития

нежелательных явлений и их своевременного обнаружения представлены в приложении 5.

TT

3.2.9.2. Смена АРВТ при недостаточной эффективности или потере эффективности ранее проводимого лечения

При неэффективности или потере эффективности ранее проводимой АРВТ, рекомендуется проведение теста на определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Если проведение этого исследования невозможно рекомендуется смена всех трех препаратов.

Если в составе схемы АРВТ первой линии пациент получал 2 НИОТ: ABC + 3ТС или TDF + FTC или 3ТС, то при вирусологической неэффективности лечения наиболее часто отмечают развитие мутации резистентности M184V (устойчивость вируса к FTC и 3ТС). В таком случае сохраняется чувствительность вируса к ABC, ddI, d4T, а к ZDV, Ф-АЗТ и TDF даже повышается. В качестве 2НИОТ 2-й линии можно использовать сочетания ABC + ZDV или Ф-АЗТ, TDF + ZDV или Ф-АЗТ, ABC или TDF + ddI, ZDV или Ф-АЗТ + ddI. При сочетании TDF и ddI (суточная доза ddI 0,25 г вне зависимости от массы тела) возможен недостаточный иммунологический ответ при полном подавлении репликации ВИЧ. При использовании в составе схемы АРВТ 2-й линии препаратов TDF, ZDV или Ф-АЗТ желательно не отменять 3ТС, поскольку при сохранении мутации M184V чувствительность вируса к этим препаратам возрастает.

Если пациент в составе стартового режима АРВТ получал ABC + 3ТС и при неэффективности лечения возникли мутации резистентности M184V + L74V (устойчивость вируса к ABC, ddI, 3ТС, FTC), то во второй линии терапии можно применять комбинации TDF+ZDV, TDF+Ф-АЗТ.

При использовании в составе 1-й линии АРВТ сочетания TDF + FTC или 3ТС и развитии неэффективности терапии вследствие возникновения мутаций K65R + M184V (резистентность вируса к TDF, d4T, ddI, 3ТС, FTC), чувствительность вируса сохраняется только к ZDV и Ф-АЗТ. В таком случае

схема АРВТ 2-й линии может включать 2 НИОТ (ZDV или Ф-АЗТ + 3ТС) + 1ИП/г ± 1ННИОТ.

Если пациент в составе стартового режима АРВТ получал ZDV или Ф-АЗТ + 3ТС и при неэффективности лечения возникли мутации резистентности M184V + ТАМ (мутации резистентности к тимидиновым аналогам), то выбор НИОТ 2-й линии зависит от сочетания ТАМ-мутаций. При возникновении ТАМ-2 мутаций (D67N/G, K70K/R, K219H/Q) чувствительность вируса сохранена к TDF, ABC, которые можно сочетать с ddI. При развитии ТАМ-1 мутаций (M41M/L, L210L/W, T215T/N/S/Y) имеет место резистентность вируса ко всем препаратам из класса НИОТ, поэтому схема АРВТ 2-й линии может содержать 1ННИОТ + 1ИП/г ± 1ИИ.

Если в первоначальной схеме использовался ННИОТ, его меняют на ИП или наоборот (А1).

Рекомендации по выбору третьего препарата в схеме АРВТ второго ряда представлены в табл. 8.

Таблица 8. Выбор третьего препарата в схемах АРВТ второго ряда

Первоначально применяемые препараты	Препараты замены	
	основные	альтернативные (в порядке приоритетности)
Основной режим		
EFV	ATV/г	Другой ИП или ETR+ИП/г, или RAL, или MVC
ATV или ATV/г	EFV, NVP, DRV/г	Другой ИП или ETR+ИП/г, или RAL, или MVC
LPV/г или FPV/г, или SQV/г	EFV, NVP, DRV/г	Другой ИП или ETR+ИП/г,

		или RAL, или MVC
NVP или RPV	ATV/r	Другой ИП или ETR+ИП/r, или RAL, или MVC
DRV/r	EFV или NVP	RAL или ETR+ИП/r, или MVC

Препараты группы ИП используются в схемах второго и последующих рядов только в бустированном виде. Все они, кроме ATV/r и DRV/r, в режиме 800/100 мг применяются не менее 2 раз в сутки. Существуют данные и о возможности назначения DRV/r в режиме 800/100 мг однократно у пациентов, ранее получавших терапию и не имеющих мутаций, вызывающих резистентность к DRV.

Для оптимального выбора препаратов в схеме АРВТ второй, третьей и последующих линий целесообразно провести тест на определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (A1).

Исследование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам проводят:

1. При выявлении вирусологической неэффективности АРВТ, если нет других явных причин для нее (нарушение приема препарата, нарушение всасывания препарата, сопутствующие или недавно перенесенные инфекционные заболевания, недавняя вакцинация) (A1).

2. Перед началом АРВТ больным ВИЧ-инфекцией, если известно, что заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРВТ (B2).

Нецелесообразно проведение теста на выявление резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам:

- после перевода пациента на новую схему АРВТ (A4).
- при уровне ВН < 500 копий/мл (A4).
- через 4 нед и более после отмены терапии (A4).

Если ВН находится в интервале от 500 до 1000 копий/мл, существует вероятность того, что результат теста на анализ резистентности ВИЧ к

антиретровирусным препаратам не будет достоверен (B1).

Если в результате исследования резистентности ВИЧ установлено, что устойчивость вируса развилась к конкретному препарату, рекомендуется замена именно этого лекарственного средства (A1).

При наличии в гене обратной транскриптазы ВИЧ мутации резистентности M184V (мутация устойчивости к ЗТС и FTC), снижаются способность вируса к размножению и риск развития резистентности к ZDV и TDF. Рекомендуется при выявлении мутации M184V оставлять ЗТС в схеме лечения (B2). При развитии этой мутации, но сохранении чувствительности к ZDV и/или TDF целесообразно включить в схему АРВТ еще один препарат из группы НИОТ без отмены ЗТС.

Наибольшие сложности возникают при составлении схем АРВТ третьей и последующих линий, когда выбор эффективных препаратов существенно ограничен. В таких случаях, помимо оптимизации терапии, осуществляемой на основании результатов исследования резистентности, в схему АРВТ целесообразно включать антиретровирусные препараты новых классов (ингибиторы слияния, ингибиторы рецепторов CCR5 и ингибиторы интегразы) или препараты известных классов, имеющих другой спектр резистентности, или их сочетание – т. е. использовать схемы резерва (B1).

Задачей терапии больных, имеющих множественную резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам, является снижение уровня РНК ВИЧ до неопределяемых значений с последующим увеличением количества CD4⁺-лимфоцитов.

Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения АРВТ и теста на резистентность. У больных с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам оптимальным выбором терапии является включение в схему АРВТ препаратов нового класса (ENF, MVC, RAL) в сочетании с препаратами ранее применявшихся классов, обладающими другим спектром резистентности (DRV, TDF, ETR) (B1).

3.2.9.3. Изменение схемы АРВТ с целью ее оптимизации

Под оптимизацией понимается изменение эффективной и хорошо переносимой АРВТ, чтобы сделать ее более подходящей для конкретного пациента. Одним из вариантов оптимизации является упрощение проводимой терапии.

Показаниями к оптимизации АРВТ являются:

- большая лекарственная нагрузка (большое количество лекарственных форм, большая частота приема)
- прием устаревших препаратов
- прием препаратов с высокой долговременной токсичностью
- изменения (в том числе вероятные) состояния пациента, требующие коррекции терапии (беременность, пожилой возраст)
- появление заболеваний, на течение или лечение которых может неблагоприятно влиять проводимая АРВТ
- возможность назначения более экономичного режима АРВТ
- желание пациента получать более простой режим АРВТ

Для оптимизации АРВТ может производиться замена как препаратов внутри одной группы, так и с заменой группы препаратов.

Внутригрупповая замена позволяет обойтись без применения препаратов из ранее не использовавшихся фармакологических групп, что сохраняет возможность их применения в будущем. Замена может производиться на более современные, более экономичные, менее токсичные препараты, лекарственные формы с меньшим количеством принимаемых таблеток в сутки, меньшей кратностью приема, комбинированные препараты.

Внутри группы НИОТ возможна замена препаратов, переведенных из разряда приоритетных или альтернативных в приемлемые (d4T, ddI), на менее токсичные или замена ZDV у пациентов, получающих его более 2 лет на ABC или TDF с целью снижения риска развития проявлений митохондриальной токсичности.

Внутри группы ННИОТ возможна замена NVP на EFV с целью

перехода на прием препаратов 1 раз в сутки или замена EFV на NVP при планировании беременности или перехода пациента на режим работы требующей активности в ночное время. Вариантом оптимизации терапии является замена EFV на RPV как с целью предотвращения развития нежелательных явлений, связанных с приемом EFV, так и с возможностью перехода на комбинированный препарат с суточной дозой в одной таблетке (RPV/TDF/FTC).

Внутри группы ИП возможна замена одного ИП другим, а также снижение кратности приема ИП, входящего в текущую схему терапии (например, переход с режима приема 2 раза в сутки на 1 раз в сутки, что возможно для LPV/r, DRV/r и FPV/r) или переход на небустированную форму (ATV/r на ATV).

Примерами оптимизации АРВТ с переходом на препараты другой группы может быть упрощение терапии путем перехода с ИП/г на ННИОТ. Это можно делать и с целью удешевления терапии.

Возможным вариантом оптимизации АРВТ является ее упрощение путем уменьшения количества активных препаратов в схеме терапии. Такой подход может применяться при лечении пациентов, находящихся на вирусологически эффективной АРВТ на основе ИП/г. При этом АРВТ может проводиться в виде монотерапии ИП/г или битерапии ИП/г+ЗТС (наименее токсичный из НИОТ), ИП+RAL.

Основным показанием для применения таких режимов является непереносимость или потенциальная непереносимость препаратов группы НИОТ. Условием назначения редуцированных схем является неопределяемый уровень ВН в течение не менее 6 мес. в сочетании с количеством CD4⁺ лимфоцитов более 500 клеток/мкл и отсутствие клинических проявлений вторичных заболеваний в течение последних 6 мес.

Возможно применение следующих схем монотерапии и битерапии:

- DRV/r
- LPV/r

- ATV/r+3TC
- DRV/r+3TC
- LPV/r+3TC
- LPV/r+RAL

Перед переходом на редуцированную схему АРВТ необходимо проведение дополнительного консультирования пациента о необходимости соблюдения режима лечения. Через 1 и 3 мес. после перехода на редуцированную схему рекомендуется проведение исследования ВН. При сохранении ее на неопределяемом уровне в дальнейшем наблюдение можно проводить по обычному графику. При повышении ВН рассматривается вопрос о возвращении к полноценной схеме АРВТ.

3.2.9.4. Прерывание АРВТ

При возникновении временного дефицита антиретровирусных препаратов (например, из-за несвоевременной их поставки) необходимо принять меры по снижению негативных последствий сложившейся ситуации.

Антиретровирусная терапия больным ВИЧ-инфекцией назначается пожизненно, и ее прерывание не рекомендуется, за исключением пациентов, получающих превентивную терапию (химиопрофилактику) после эпидемически значимого контакта с больным ВИЧ инфекцией, части пациентов, получающих АРВТ в стадии острой ВИЧ-инфекции. Особенно неблагоприятны последствия прерывания терапии у беременных, детей до 5 лет, пациентов, находящихся в фазе прогрессирования стадий 4Б, 4В или с количеством CD4+-лимфоцитов 200 клеток/мкл и менее, а также пациентов, у которых эффект АРВТ (вирусологический, иммунологический и клинический) так и не был достигнут.

Тем не менее, на практике прерывание АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией иногда приходится делать, например, по решению пациента, невозможности явиться для получения препаратов и т.д. Очень редко необходимость отмены антиретровирусных препаратов может быть связана с

побочными проявлениями, особенно если они носят угрожающий жизни характер.

Временное прерывание всей схемы антиретровирусной терапии является для пациента более предпочтительным, чем ее продолжение в виде монотерапии (лечения одним препаратом) или битерапии (лечение двумя препаратами). Исключение составляют схемы монотерапии и битерапии, описанные в разделе «Изменение схемы АРВТ с целью оптимизации».

При прерывании терапии необходимо учитывать, что препараты из группы ННИОТ имеют период полувыведения гораздо более длительный, чем применяемые вместе с ними препараты группы НИОТ, и низкий барьер резистентности. В результате после отмены АРВТ ННИОТ несколько дней циркулируют в крови в режиме «монотерапии», что создает идеальные условия для селекции резистентных штаммов ВИЧ. При прерывании схем терапии, включающих ИП, которые имеют период полувыведения, сопоставимый с НИОТ и высокий барьер резистентности, такого не происходит. Поэтому тактика прерывания терапии у пациентов, получавших АРВТ на базе ННИОТ или ИП, различается.

При отмене терапии, проводимой на основе ННИОТ, возможно несколько вариантов действия:

1. За месяц до отмены терапии заменить препарат из группы ННИОТ на ИП ВИЧ (в крайнем случае, можно использовать схему на основе ИП в течение 7-14 дней). Затем вся схема АРВТ отменяется.
2. Если применение такой тактики невозможно, то после отмены ННИОТ следует продолжить прием двух препаратов из группы НИОТ в течение 7-14 дней, после чего прервать терапию.

При прерывании антиретровирусной терапии, проводимой на основе ИП, следует одновременно отменить все антиретровирусные препараты.

С пациентами, прерывающими терапию, должно быть проведено консультирование, на котором следует обсудить отрицательные (угроза прогрессирования ВИЧ-инфекции) и благоприятные («отдых» от лекарств)

последствия этого шага. Должна быть разъяснена необходимость продолжения диспансерного наблюдения и его доступность для пациента, а также возможность возобновления терапии.

За пациентами, прервавшими АРВТ, необходимо продолжать диспансерное наблюдение в том же объеме, что и за получающими ее. При консультировании в процессе диспансерного наблюдения необходимо акцентировать внимание на необходимости возобновления АРВТ, особенно в случаях уменьшения количества CD4⁺-лимфоцитов ниже 350 клеток/мкл или клинического прогрессирования болезни.

3.2.10. Отражение наблюдения за пациентом в амбулаторной карте (истории болезни)

Всеобщая доступность АРВТ перевела ВИЧ-инфекцию из разряда заболеваний с неизбежным смертельным исходом в разряд заболеваний с контролируемым течением, при этом диспансерное наблюдение и лечение больных ВИЧ инфекцией должно быть пожизненным. Вместе с тем, нарушение режима наблюдения за пациентом и режима лечения, а также неверная интерпретация результатов лабораторных исследований и неадекватный выбор терапии могут иметь самые неблагоприятные последствия не только для здоровья пациента, но и для увеличения его значимости как источника инфекции.

Поэтому основные клинические и лабораторные маркеры прогрессирования ВИЧ-инфекции и эффективности АРВТ должны быть четко отражены в амбулаторной карте.

Рекомендуется:

- В записях, производимых при первичном обследовании пациента и при плановых и внеочередных обследованиях, отражать уровень ВН и количество CD4⁺-лимфоцитов.
- У получающих АРВТ пациентов отражать отклонения в результатах других лабораторных исследований, приуроченных к данному визиту,

и давать их интерпретацию с точки зрения эффективности и безопасности АРВТ.

- При назначении не приоритетной схемы АРВТ формулировать обоснование выбора конкретной схемы.

Для облегчения и ускорения оценки динамики заболевания, эффективности и безопасности проводимой терапии и настоящего состояния пациента рекомендуется использовать лист вкладыш «Развитие заболевания» (Приложение 1).

3.3. Формирование приверженности больного ВИЧ-инфекцией диспансерному наблюдению и лечению

Лечение ВИЧ-инфекции проводится пожизненно и требует от пациентов точного соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии. Вопросы организации работы по повышению приверженности пациентов к АРВТ имеют принципиальное значение в оказании медицинской помощи при ВИЧ-инфекции.

В настоящее время важнейшее значение приобретает выполнение задачи привлечения и удержания пациентов в рамках существующей системы помощи. Эта задача представляет трудности для восприятия как организаторами здравоохранения, так и отдельными медицинскими работниками. Пассивный характер предоставления помощи только при наличии запроса со стороны пациентов не учитывает сложившейся ситуации, при которой большинство пациентов:

- социально дезадаптированы, имеют многочисленные психосоциальные проблемы;
- не имеют установок на поддержание своего здоровья и навыков длительного общения с медицинскими работниками в режиме диспансерного наблюдения.

Работа по созданию и поддержанию приверженности к лечению будет эффективна в том случае, если будет строиться, исходя из конкретной ситуации и потребностей пациента.

Успех лечения ВИЧ-инфекции определяется не только клиническими и лабораторными показателями в тщательно отобранных группах пациентов, но и способностью существующей системы оказания медицинской помощи обеспечить лечение ВИЧ-инфекции всем нуждающимся. На решение о проведении АРВТ не должны влиять ни политические, ни социальные факторы. Лечение необходимо предоставлять всем пациентам, нуждающимся в нем по медицинским показаниям и выразившим желание лечиться, в том числе потребителям инъекционных наркотиков, лицам, оказывающим сексуальные услуги за деньги, другим группам населения.

При работе с наркозависимыми пациентами необходимо учитывать их анозогнозию и отсутствие мотивации на лечение. Вначале необходимо осуществлять активную мотивационную работу в целях привлечения таких пациентов к лечению, а также использовать ресурсы наркологической службы в целях предоставления наркозависимым пациентам наркологической помощи, в том числе активной противорецидивной терапии.

Разностороннюю диагностику проблем пациента, выделение наиболее приоритетных из них и согласованность действий при решении проблем обеспечивает мультипрофессиональный подход.

Необходимо обучать специалистов этому подходу и объединять их в мультипрофессиональные команды, в которые должны входить врач-инфекционист, медицинская сестра, психолог и социальный работник, а также по мере необходимости – нарколог, фтизиатр и другие профильные специалисты. Врачи-инфекционисты и медицинские сестры кабинетов инфекционных заболеваний также должны обучаться мультипрофессиональному подходу и работать в формате мультипрофессиональных команд.

3.3.1. Определение приверженности к лечению

Традиционно под приверженностью лечению понимают прием препаратов в строгом соответствии с назначением врача, когда пациент:

- - вовремя принимает лекарство;
- - принимает его в необходимой, предписанной врачом дозе;
- - соблюдает рекомендации по диете.

Такое определение приверженности лечению носит констатирующий характер и не позволяет судить о том, как достичь желательного результата.

- На практике приверженность лечению представляет собой *количественную величину, отражающую поведение человека по отношению к приему лекарств*. Ее значение может колебаться от 0%, когда не принята ни одна доза лекарств, до более 100%, когда было принято большее количество препаратов, чем было рекомендовано.
- Ограничение задачи формирования приверженности при ВИЧ-инфекции только вопросами соблюдения режима лечения может приводить к позднему началу терапии, т.к. пациенты могут нарушать режим диспансерного наблюдения и своевременное начало лечения представляется затруднительным.
- Приверженность в контексте ВИЧ-инфекции должна рассматриваться на уровне
 - *поддержания своего здоровья*
 - *соблюдения режима диспансерного наблюдения*
 - *лечения заболевания.*
- Формирование приверженности к лечению, как специфического поведения в отношении приема лекарств, осуществляется в процессе общения, доверительного взаимодействия с пациентом и не сводится к директивам и рекомендациям, имеющим сугубо медицинский

характер. Директивные указания и рекомендации, в том числе стереотипные, не могут в короткие сроки изменить поведение конкретного человека.

- Мотивация к изменению поведения возможна исходя из обстоятельств индивидуальной ситуации пациентов, она возникает у них самих. Навязывание мотивации на лечение извне может вызывать реакцию сопротивления и психологической защиты, что не способствует доверительным отношениям и выполнению рекомендаций специалистов.
- Работа по формированию приверженности при ВИЧ-инфекции должна начинаться на этапе консультирования при обследовании на ВИЧ.
- Формирование приверженности пациентов диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции осуществляется в рамках мультипрофессионального пациент-ориентированного подхода с использованием технологии консультирования.

ВОЗ пороговым значением рекомендует считать 95% уровень приверженности, т. к. он обеспечивает наилучший вирусологический ответ на проводимую терапию. При этом предлагается установить следующие уровни оценки приверженности:

хороший – $\geq 95\%$;

средний – 85–94%;

низкий – $\leq 85\%$.

3.3.2. Способы формирования приверженности к лечению

В настоящее время для формирования и поддержания приверженности лечению ВИЧ-инфекции используют различные стратегии и методы. Наиболее эффективными мерами являются многосторонние методики, сфокусированные на конкретном пациенте: пациент – центрированная

терапия. Методологией формирования приверженности к лечению ВИЧ-инфекции является *консультирование*.

Существуют различные формы консультирования. Различают до- и послетестовое консультирование, кризисное консультирование, консультирование по вопросам лечения, семейное консультирование, консультирование созависимых родственников, консультирование половых партнеров пациентов и партнеров по наркопотреблению.

Консультирование – взаимодействие, конфиденциальный диалог с пациентом, направленный на изменение его поведения, основанный на предоставлении информации и психологической поддержки.

На первом (общем) этапе консультирования важно выяснить объем и характер представлений пациента о ВИЧ-инфекции и лечении этого заболевания. Необходимо спросить пациента, что он знает о лечении ВИЧ-инфекции. Врач в доступной форме рассказывает о целях АРВТ, выгодах ее приема, требованиях к режиму лечения.

На втором (индивидуальном) этапе консультирования врач выясняет проблемы, связанные с лечением заболевания у конкретного пациента. Необходимо спросить пациента, как он относится к лечению, готов ли к нему, что может помешать регулярному приему препаратов АРВТ и посещению врача для получения препаратов и контроля лечения.

В случае, если у пациента имеются проблемы (социальные, медицинские, психологические), которые могут препятствовать регулярному приему препаратов, необходимо использовать имеющиеся ресурсы для решения этих проблем.

В работе над решением различных проблем пациента согласованно работают все члены мультипрофессиональной команды.

На третьем (поведенческом) этапе консультирования при обнаружении готовности к началу лечения обсуждают конкретные вопросы, связанные с режимом АРВТ, возможными побочными эффектами и способами их коррекции; оформляется добровольное информированное

согласие на лечение; подчеркивается взаимный характер обязательств, которые принимают на себя участники терапевтического процесса.

Существенное значение в формировании приверженности к лечению имеют:

- разработка конкретного плана лечения, выдача графиков приема препаратов и визитов к врачу в письменном виде;
- выбор удобного для приема режима терапии с минимальной частотой приема и минимальным количеством таблеток (применение комбинированных препаратов);
- выдача вспомогательных средств: коробочки для лекарств, таймера;
- предоставление контактной информации, позволяющей пациенту при необходимости обратиться к врачу;
- предоставление информации о возможности участия в работе групп взаимопомощи и иных ресурсах, доступных в регионе.

В случае, если все приложенные усилия не приносят результата и пациент не выражает готовности начать лечения, пациенту можно предложить подписать «информированный отказ от лечения».

3.3.3. Контроль приверженности к лечению

В медицинской документации ставятся отметки об уровне приверженности и причинах недостаточной приверженности.

Оценка уровня приверженности лечению отдельного пациента на основании метода подсчета таблеток. При использовании данного метода пациент должен приносить флаконы с таблетками в лечебное учреждение для пересчета оставшихся таблеток. Число пропущенных приемов подсчитывается по несовпадению ожидаемого числа таблеток с реально установленным. Оценка приверженности к терапии на основании подсчета принятых таблеток производится по каждому препарату и суммарно по всей схеме.

5. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции

Постконтактная профилактика заражения ВИЧ-инфекцией – это медицинское вмешательство, направленное на предотвращение развития инфекции после вероятного контакта с ВИЧ.

Потенциально опасными считаются следующие жидкости:

- кровь
- сперма
- влагалищные выделения
- лимфа
- грудное молоко
- ликвор
- перитонеальная жидкость
- амниотическая жидкость
- плевральная жидкость
- перикардальная жидкость
- фолликулярная жидкость
- синовиальная жидкость
- любая жидкость организма с примесью крови.

По данным исследований риск инфицирования ВИЧ при парентеральной аварийной ситуации с контаминированным ВИЧ инструментарием (укол, парез) составил 0,33%, при попадании загрязненного ВИЧ материала на слизистые оболочки или поврежденную кожу – 0,09%, не отмечено случаев заражения при попадании ВИЧ на неповрежденную кожу.

Первичная отработка

– в случае порезов и уколов немедленно снять перчатки, вымыть руки с мылом и большим количеством проточной водой, обработать руки 70%-м

спиртом, смазать ранку 5%-м спиртовым раствором йода.

– при попадании крови или других биологических жидкостей на кожные покровы это место обмывают водой с мылом и обрабатывают 70%-м спиртом или другим кожным антисептиком.

– при попадании крови и других биологических жидкостей пациента на слизистую глаз, носа и рта: ротовую полость промыть большим количеством воды и прополоскать 70% раствором этилового спирта, слизистую оболочку носа и глаза обильно промывают водой (не тереть);

– при попадании крови и других биологических жидкостей пациента на халат, одежду: снять рабочую одежду и погрузить в дезинфицирующий раствор или в бикс (бак) для автоклавирования;

– как можно быстрее начать прием антиретровирусных препаратов в целях постконтактной профилактики заражения ВИЧ.

Химиопрофилактика

Прием антиретровирусных препаратов должен быть начат как можно быстрее, желательно в течение первых двух часов после аварии. Считается, что при начале химиопрофилактики более, чем через 72 часа после аварии она неэффективна.

Стандартная схема постконтактной профилактики заражения ВИЧ – лопинавир/ритонавир 0,4/0,1 2р/с + зидовудин/ламивудин 0,3/0,15 2р/с.

Курс химиопрофилактики составляет 1 месяц.

Выбор в качестве стандартной схемы LPV/г+ZDV/ЗТС обусловлен следующими соображениями:

- ZDV является единственным препаратом эффективность которого при постконтактной профилактике доказана;
- ЗТС является наименее токсичным антиретровирусным препаратом;
- LPV/г является наиболее простым в приеме ингибитором протеазы (не

требует дополнительного приема бустера.

Кроме того, данная схема может применяться и у беременных, то есть нет необходимости терять время на проведение теста на беременность перед началом ее приема.

При невозможности использовать (непереносимость, противопоказания, отсутствие препаратов) данные препараты для начала химиопрофилактики могут использоваться любые другие антиретровирусные препараты по схемам и в дозах, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции (за исключением невирапина)..

Если невозможно сразу назначить полноценную схему ВААРТ, начинается прием одного или двух имеющихся в наличии препаратов.

Использование невирапина и абакавира возможно только при отсутствии других препаратов. Если единственным из имеющихся препаратов является невирапин, должна быть назначена только одна доза препарата – 0,2 г (повторный его прием недопустим), затем при поступлении других препаратов назначается полноценная химиопрофилактика. Если химиопрофилактика начата с использованием абакавира, следует как можно быстрее провести исследование на реакцию гиперчувствительности к нему или провести замену абакавира на другой НИОТ.

Прием антиретровирусных препаратов с целью химиопрофилактики следует начинать как можно раньше, сразу после обработки раны. Все остальные мероприятия (оформление протокола аварии, дополнительные обследования и т.д.) начинают после.

Необходимо в возможно короткие сроки после контакта обследовать на ВИЧ и вирусные гепатиты В и С лицо, которое может являться потенциальным источником заражения и контактировавшее с ним лицо. Обследование на ВИЧ потенциального источника ВИЧ-инфекции и контактировавшего лица проводят методом экспресс-тестирования на антитела к ВИЧ после аварийной ситуации с обязательным направлением

образца из той же порции крови для стандартного тестирования на ВИЧ в ИФА. Образцы плазмы (или сыворотки) крови человека, являющегося потенциальным источником заражения, и контактного лица, передают для хранения в течение 12 месяцев в центр СПИД субъекта Российской Федерации.

Пострадавшего и лицо, которое может являться потенциальным источником заражения, необходимо опросить о носительстве вирусных гепатитов, ИППП, воспалительных заболеваний мочеполовой сферы, других заболеваний, провести консультирование относительно менее рискованного поведения. Если источник инфицирован ВИЧ, выясняют, получал ли он антиретровирусную терапию. Если пострадавшая – женщина, необходимо провести тест на беременность и выяснить, не кормит ли она грудью ребенка. При отсутствии уточняющих данных постконтактную профилактику начинают немедленно, при появлении дополнительной информации схема корректируется.

Оформление аварийной ситуации проводится в соответствии с установленными требованиями:

- сотрудники ЛПО должны незамедлительно сообщать о каждом аварийном случае руководителю подразделения, его заместителю или вышестоящему руководителю;
- травмы, полученные медработниками, должны учитываться в каждом ЛПО и активироваться как несчастный случай на производстве с составлением Акта о несчастном случае на производстве;
- следует заполнить Журнал регистрации несчастных случаев на производстве;
- необходимо провести эпидрасследование причины травмы и установить связь причины травмы с исполнением медработником служебных обязанностей;

Все ЛПО должны быть обеспечены или иметь при необходимости доступ к экспресс-тестам на ВИЧ и антиретровирусным препаратам. Запас антиретровирусных препаратов должен храниться в любом ЛПО по выбору органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, но с таким расчетом, чтобы обследование и лечение могло быть организовано в течение 2 часов после аварийной ситуации. В уполномоченном ЛПО должен быть определен специалист, ответственный за хранение антиретровирусных препаратов, место их хранения с доступом, в том числе, в ночное время и выходные дни.

7. Основные индикаторы качества оказания медицинской помощи взрослому больному ВИЧ-инфекцией

Процессуальные индикаторы:

1. Пациенту, имеющему показания к АРВТ она назначена¹ и он начал ее получать².
2. При назначении схемы АРВТ или ее смены в амбулаторной карте приводится обоснование выбора схемы.
3. При отсутствии вирусологического, иммунологического или клинического эффекта АРВТ на любом этапе наблюдения в амбулаторной карте имеется запись с констатацией этого факта, его оценкой и обоснованием дальнейшей тактики АРВТ.

Временные индикаторы:

1. Исследование ВН было проведено перед началом АРВТ, через 4 и 13 недель после ее начала.
2. Пациент с количеством CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл или наличием вторичных заболеваний АРВТ назначена в течение 2 недель после определения показаний к ее началу.

3. Исследование количества CD4+-клеток назначается¹ и проводится² при плановых визитах пациентам с отсутствием показаний к АРВТ на стадии 3 при количестве CD4+ более 500 клеток/мкл - не реже 1 раза в 6 месяцев, а пациентам на других стадиях и с меньшими показателями иммунного статуса - не реже 1 раза в 3 месяца.
4. Исследование количества CD4+-клеток и ВН при плановых визитах проводится пациентам, получающим АРВТ, не реже 1 раза в 3 месяца³.

Примечания:

1. – Индикатор качества работы врача
2. – Индикатор качества работы учреждения или регионального управления здравоохранением
3. Исключение составляют пациенты, получающие АРВТ в течение не менее чем 1,5 года, при отсутствии в течение 6 и более мес клинических проявлений вторичных заболеваний и количестве CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл, а ВН – ниже 50 копий/мл в двух последних исследованиях, сделанных с интервалом в 3 и более месяцев. В этом случае плановые исследования CD4+ и ВН можно проводить с интервалом 6 месяцев.

Профилактические индикаторы:

1. В течение года пациент проходил рентгенологическое обследование грудной клетки.
2. Беременной назначена¹ АРВТ и она ее получает².
3. Пациенту с количеством CD4+ менее 350 клеток/мкл назначена¹ химиопрофилактика туберкулеза и он ее получает².
4. Пациенту с количеством CD4+ менее 200 клеток/мкл назначена¹ химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии и он ее получает².

Примечания:

2. – Индикатор качества работы врача
3. – Индикатор качества работы учреждения или регионального управления здравоохранением

Приложение 1

Лист-вкладыш в амбулаторную карту «Развитие заболевания»

Развитие заболевания

Предполагаемая дата заражения _____

Дата положительного ИБ _____

Дата постановки на диспансерное наблюдение _____

Дата начала АРВТ _____

[illegible]

Лет с момента:

[illegible]

Стадии ВИЧ-инфекции

[illegible]**CD4+ (клеток/мкл)**[illegible]

РНК ВИЧ (копий/ мл)

[illegible][illegible]

Диагностика нарушений познавательной деятельности (нейрокогнитивных расстройств)

Оценку нарушений познавательной деятельности (когнитивных функций) целесообразно проводить у всех ВИЧ-инфицированных пациентов без отягощающих факторов (тяжелые психиатрические заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, в том числе алкоголем, текущие оппортунистические инфекции центральной нервной системы, другие неврологические заболевания) в течение 6 мес. со времени постановки диагноза. Данный подход позволяет точно определить исходные показатели и, соответственно, более точно оценить дальнейшие изменения. Для раннего скрининга когнитивных функций необходимо задать пациенту **3 вопроса** (S. Simioni et al. *AIDS* 2009 EACS, 2012):

1. Часто ли у Вас бывают случаи потери памяти (например, Вы забываете значительные события, даже самые недавние, назначенные встречи и т.д.)?
2. Чувствуете ли Вы, что стали медленнее думать, строить планы, решать проблемы?
3. Бывает ли Вам трудно сосредоточить внимание (например, на разговоре, на книге, на фильме)?

На каждый вопрос пациент может дать один из следующих ответов: а) никогда, б) редко, с) определенно да.

Считается, что у пациента имеется патология, если он ответил «определенно да» хотя бы на один вопрос. В случае выявления патологии по возможности необходимо провести нейропсихологическое обследование пациента. Нейропсихологическое обследование должно включать в себя тесты для изучения следующих характеристик познавательной деятельности: слухоречевая и зрительная память, счет, скорость восприятия информации, внимание, научение, двигательные навыки (A. Antinori et al. *Neurology*, 2007). В случае выявления патологии требуется обследование пациента у невролога,

проведение МРТ головного мозга и исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) на вирусную нагрузку и провести исследование генотипической резистентности к препаратам в двойной пробе СМЖ и плазмы крови (по показаниям).

Если у пациента выявлена патология нейрокогнитивных функций на этапе скрининга или при дальнейшем нейропсихологическом обследовании, необходимо рассмотреть возможность включения в схему препаратов, потенциально воздействующих на центральную нервную систему. К ним относятся либо те препараты, проникновение которых в СМЖ было продемонстрировано в исследованиях, проведенных у ВИЧ-инфицированных пациентов (концентрация выше IC90 у более чем 90% обследуемых пациентов), либо те, для которых доказана краткосрочная (3–6 мес.) эффективность воздействия на когнитивные функции или на снижение ВН в СМЖ при условии проведения оценки в отсутствие каких-либо других совместно принимаемых препаратов или в рамках контролируемых исследований, результаты которых рецензируются экспертами (EACS 2012).

Форма мониторинга нежелательных явлений антиретровирусной терапии

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ	
ФИО _____	
Дата рождения: _____	В начале НЯ Рост (см) Вес (кг)
Пол: ☐ Муж ☐ Жен	Беременность: ☐ Нет ☐ Да, недель _____

ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ

Запишите все даты в формате дд.ммм.гггг. время в 24-часовом (чч:мм).

		НЯ № []	НЯ № []	НЯ № []
Если возможно, указать диагноз				
Дата начала				
Время начала				
Дата окончания				
Время окончания				
Было ли НЯ серьезным?		☐ Да ☐ Нет ☐ Нет, но клинически значимо	☐ Да ☐ Нет ☐ Нет, но клинически значимо	☐ Да ☐ Нет ☐ Нет, но клинически значимо
Если да, указать почему	Привело к смерти	☐	☐	☐
	Угрожало жизни	☐	☐	☐
	Постоянное или длительное снижение трудоспособности/ инвалидность	☐	☐	☐
	Привело к госпитализации	☐	☐	☐
	Увеличило срок госпитализации	☐	☐	☐
	Другие медицинские критерии (указать в описании)	☐	☐	☐
	Какую схему АРВТ принимал пациент во время возникновения НЯ?			-
Указать срок использования схемы АРВТ			-	
Была ли АРВТ изменена в связи с		Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐	Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐	Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐

НЯ?		☐	
Если да, была ли она остановлена?	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Если да, была ли изменена доза?	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Была ли терапия возобновлена?	Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐	Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐	Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐
Если да, появилось ли НЯ повторно?	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Связано ли НЯ с: (указать препараты, которые получал пациент)			
	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Если нет, указать другую возможную причину	_____	_____	_____
Правильно ли была назначена доза препарата?	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Если нет, указать препарат и назначенную дозу	_____	_____	_____
Правильно ли пациент принимал препарат?	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Если нет, указать препарат и причину отклонения от назначенного режима	_____	_____	_____
Проводилась ли коррекция НЯ?	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Если да, указать метод коррекции	_____	_____	_____
Исход НЯ (указать только один)			
Восстановление исходного состояния	☐	☐	☐
Неполное восстановление исходного состояния	☐	☐	☐
Осложнения	☐	☐	☐
Неизвестно	☐	☐	☐
Смерть	☐	☐	☐
Если смерть, было ли НЯ причиной смерти	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Если пациент умер, указать дату смерти: _____			
Была ли выполнена аутопсия? ☐ Да ☐ Нет			

КОММЕНТАРИИ ИЛИ ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ

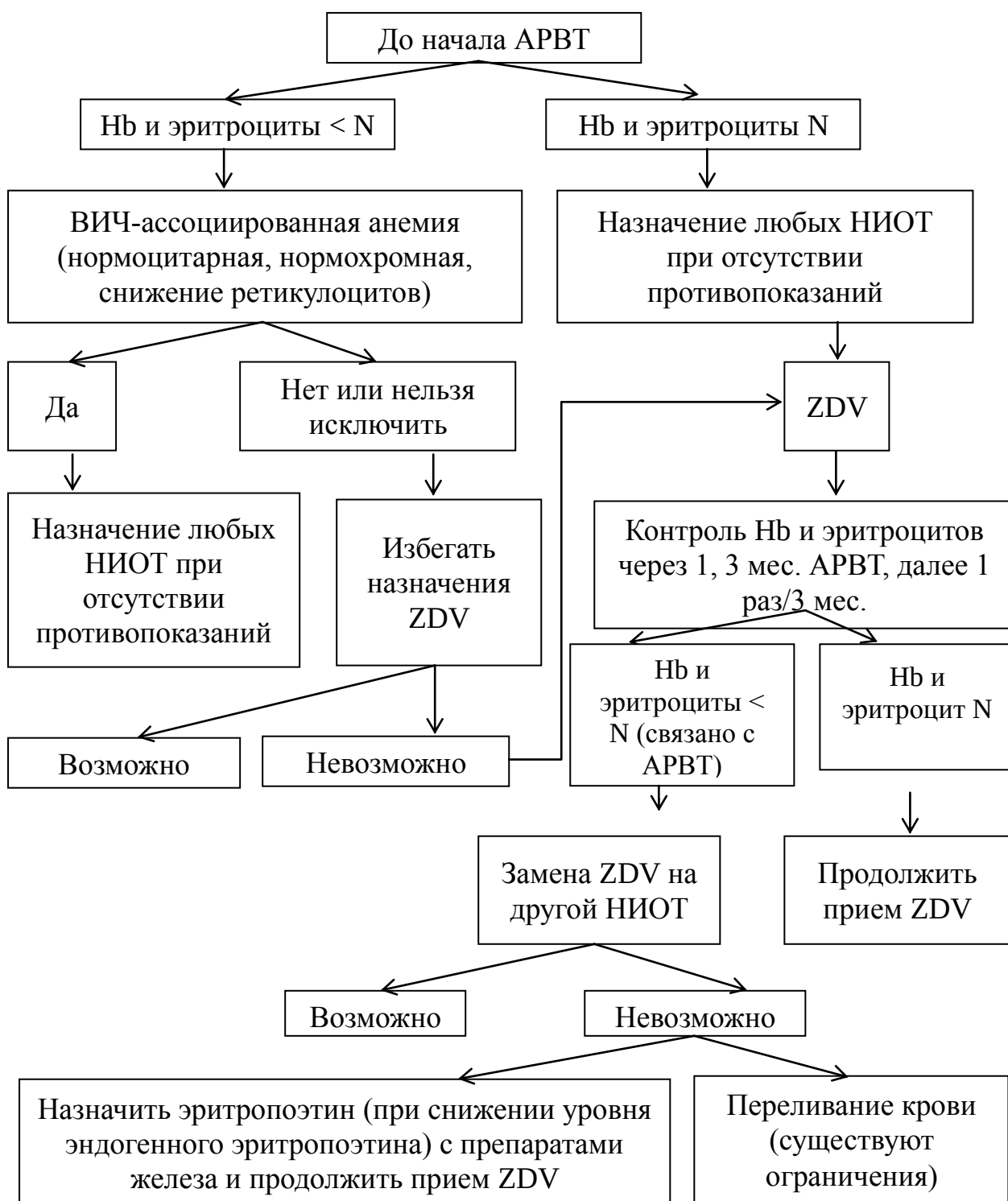
Укажите любую дополнительную информацию о случае, в том числе симптомы, альтернативные объяснения, методы коррекции.

Дата заполнения _____ Подпись лечащего врача _____

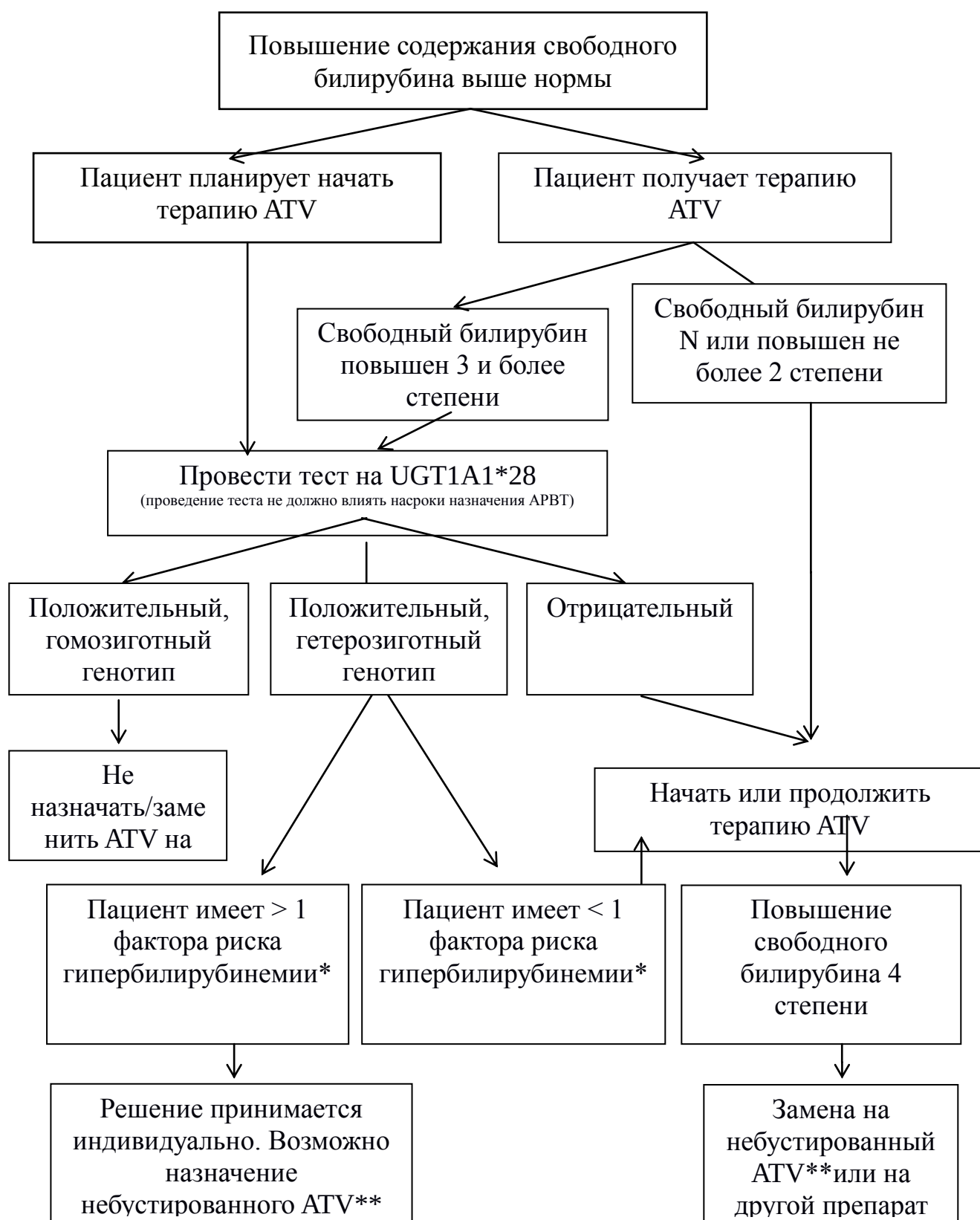
Данная форма может использоваться на уровне регионального центра СПИД для анализа переносимости АРВТ.

Алгоритмы коррекции побочных эффектов антиретровирусной терапии

1. Алгоритм коррекции снижения гемоглобина и эритроцитов у больных ВИЧ-инфекцией



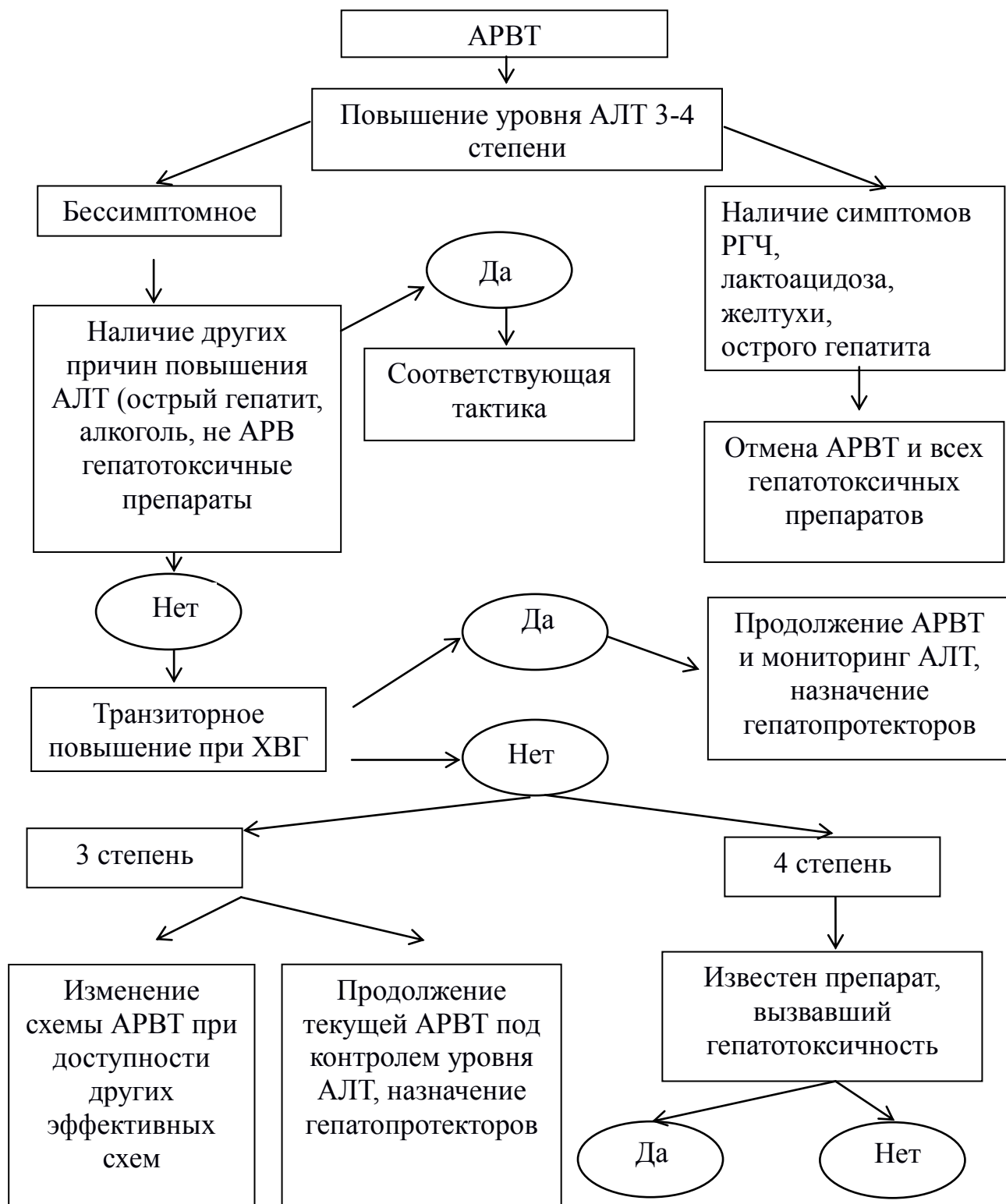
2. Алгоритм коррекции гипербилирубинемии у больных ВИЧ-инфекцией.



* Факторы риска ГБ - заболевания гепатобилиарного тракта, которые потенциально могут повлиять на обмен билирубина (острые и хронические гепатиты, в том числе вирусные, заболевания желчевыводящих путей и т.д.).

** если количество CD4+-лимфоцитов >250 клеток/мкл

3. Алгоритм ведения пациентов с повышением уровня трансаминаз 3-4 степени в процессе АРВТ



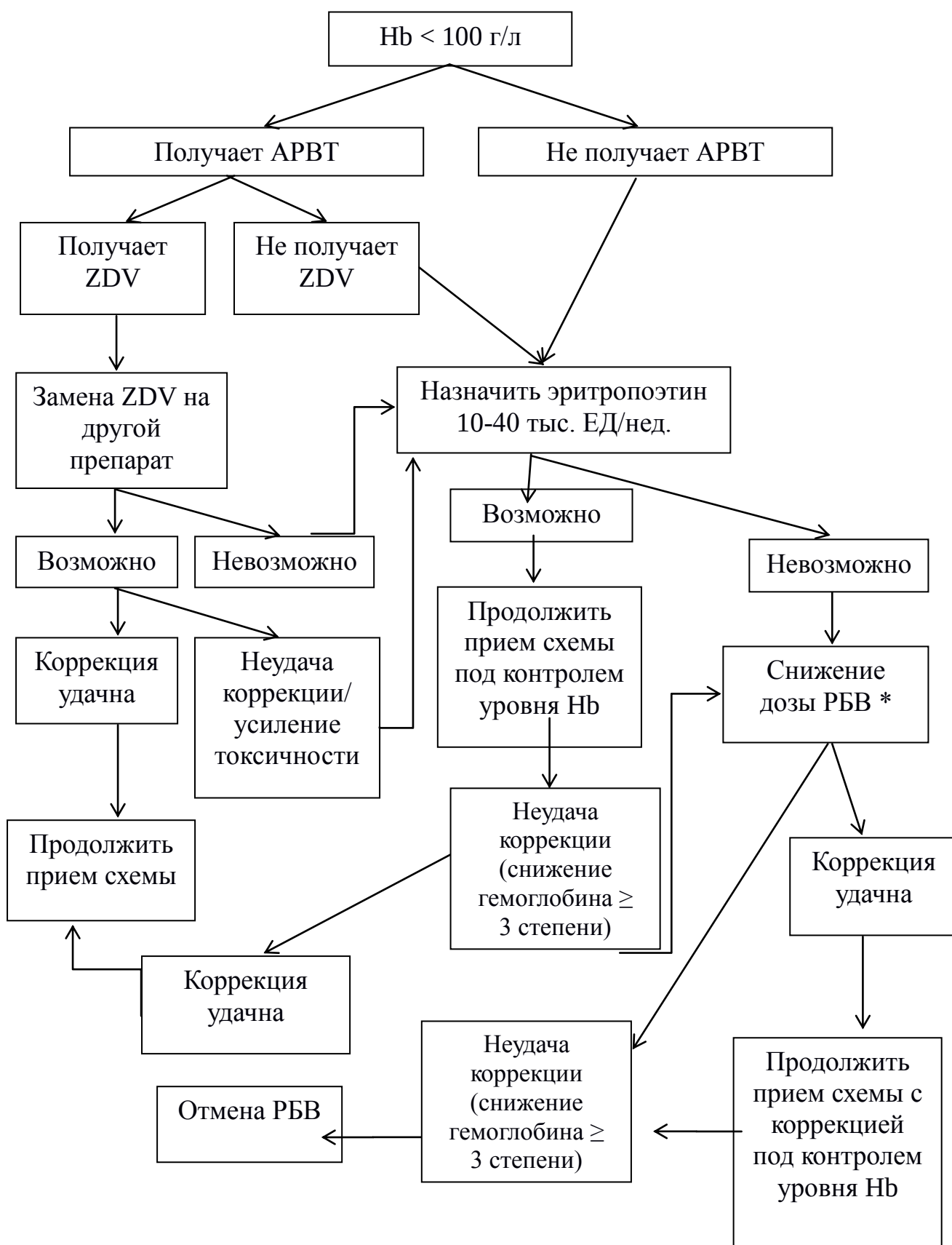
4. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ



* Отказ от курения, изменение рациона питания, регулярная физическая активность

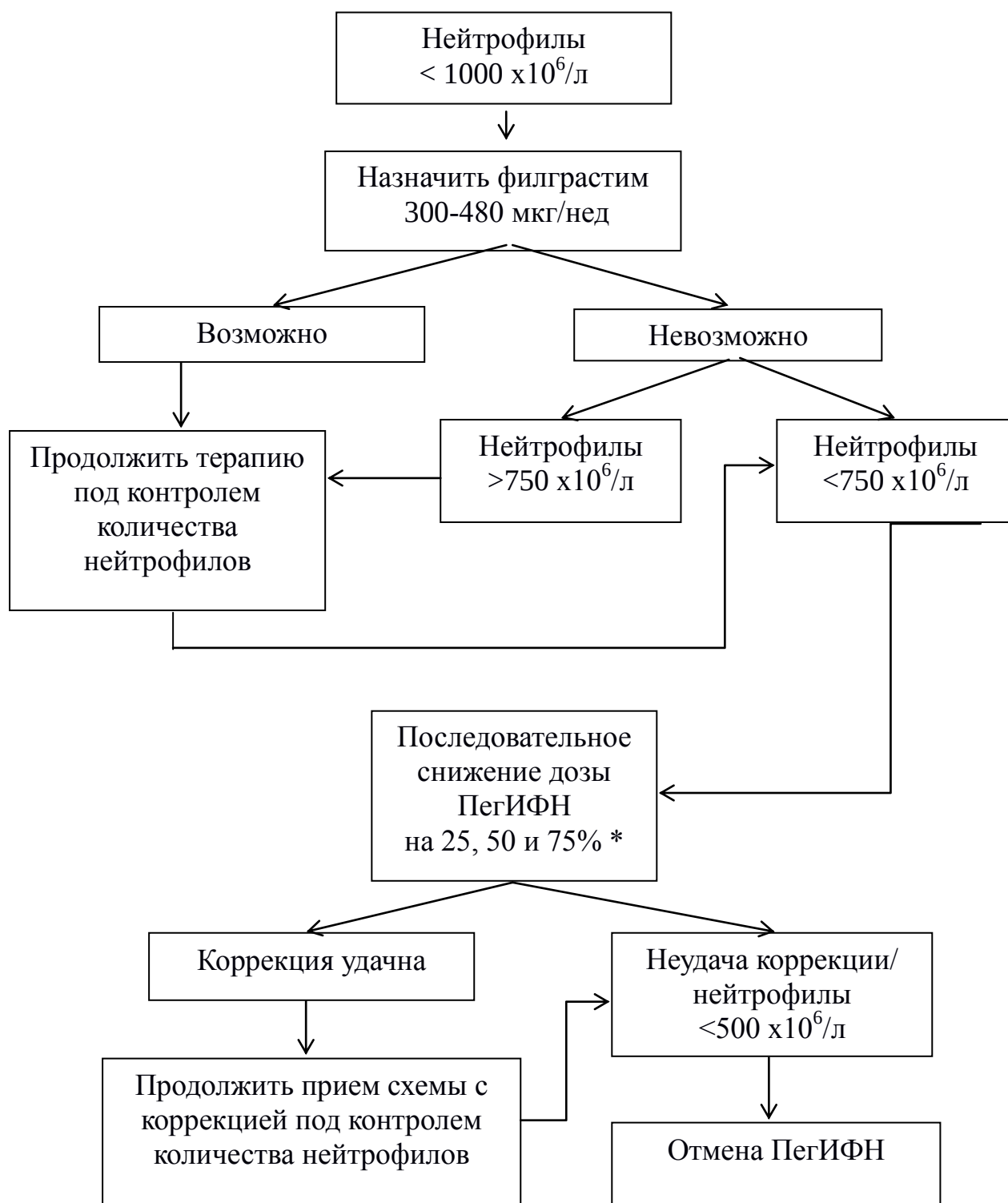
** Замена ИП/г на ННИОТ, RAL или другой ИП, вызывающий меньшие метаболические нарушения

5. Алгоритм коррекции анемии при проведении противовирусной терапии ХГС



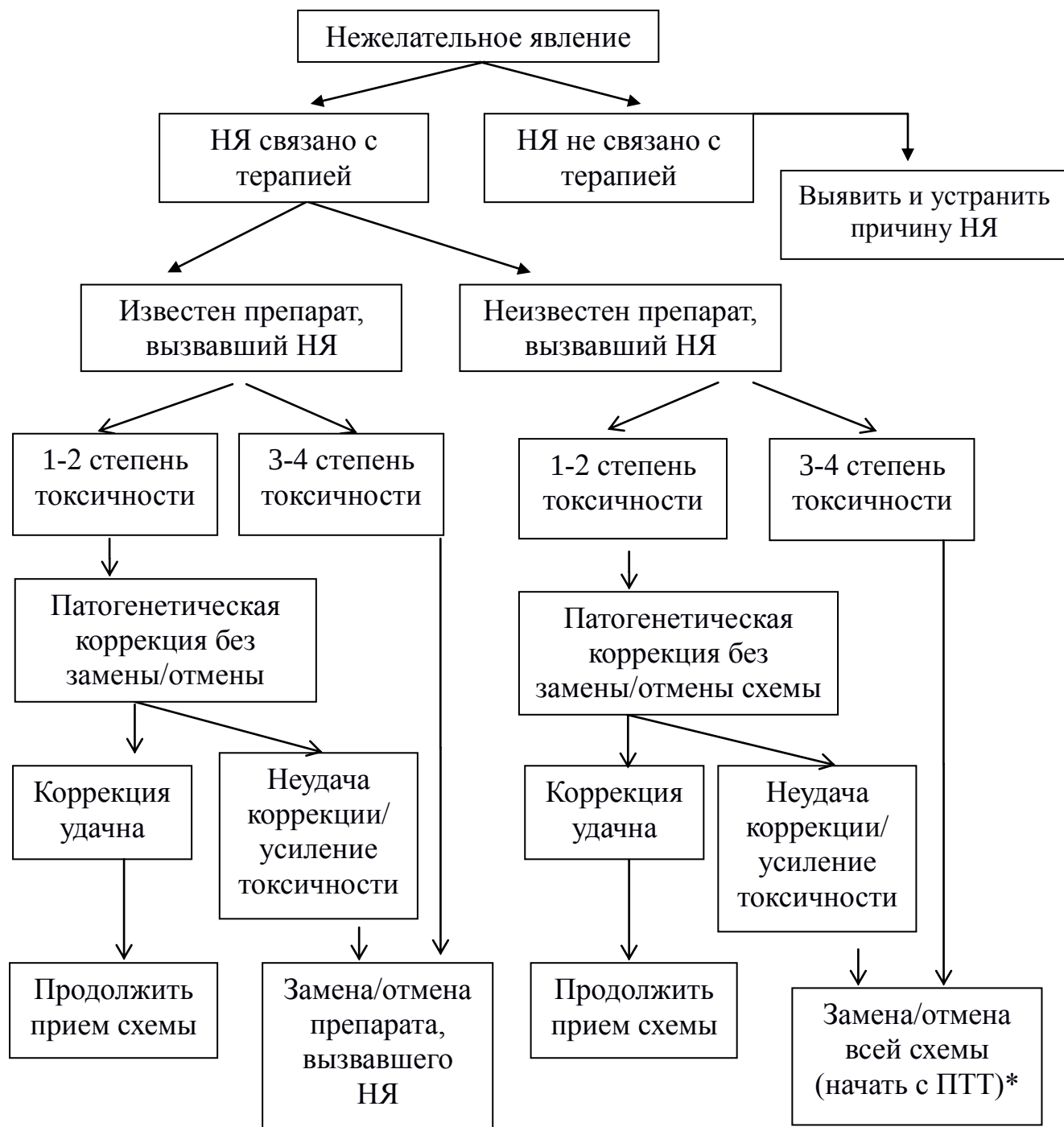
*Избегать снижения дозы первые 12 недель терапии

6. Алгоритм коррекции нейтропении при проведении противовирусной терапии ХГС



*Избегать снижения дозы первые 12 недель терапии

7. Алгоритм коррекции нежелательных явлений при сочетанной АРВТ и ПТТ



*временная отмена схемы с последующим возобновлением после коррекции состояния



Скрининговое обследование для диагностики сопутствующих заболеваний

Параметры	При постановке на учет	До начала АРВТ	При проведении АРВТ	Примечания
Липодистрофия				
Измерение объема талии и бедер	+	Ежегодно	Ежегодно	
Индекс массы тела	+	Ежегодно	Ежегодно	ИМТ = Вес, кг/(Рост, м) ² см. таб. «Соотношение массы тела и роста»
Липидный обмен				
ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП	+	Ежегодно	ежегодно	При необходимости назначения липидоснижающей терапии ведение совместно с кардиологом
Индекс атерогенности		+	Ежегодно	Рассчитывается по формуле (ОХ-ЛПВП)/ЛПВП
Углеводный обмен				
Глюкоза сыворотки натощак	+	Ежегодно	Ежегодно	При значениях выше 6 ммоль/л рассмотреть возможность определения Hb1Ac. При сахарном диабете ведение совместно с эндокринологом
Сердечно-сосудистые заболевания				
Оценка риска по шкале Фрамингема	+	+	+	Проводится мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет без ССЗ*
ЭКГ	+	Ежегодно лицам старше 35 лет	Ежегодно лицам старше 35 лет	Внепланово при назначении кардиологом
Артериальное давление	+	На каждом визите	На каждом визите	
Заболевания легких				
Лучевая диагностика	+	Ежегодно	Ежегодно	
Заболевания печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы				
Расширенный биохимический	+	Ежегодно	Ежегодно	

анализ крови: общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, ГГТ, ЩФ, амилаза или липаза				
Сокращенный биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ		При количестве CD4+- лимфоцитов < 500 кл/мкл – каждые 3 мес., при количестве CD4+- лимфоцитов ≥ 500 кл/мкл – каждые 6 мес.	Каждые 3 мес.	
Заболевания почек				
Креатинин	+	Ежегодно	Каждые 3 мес.	
Мочевина		Ежегодно	Ежегодно	При наличии ХЗП Ведение совместно с нефрологом
Оценка клиренса креатинина по формуле Кокрофта- Голта	+	Ежегодно	Ежегодно	Более часто при наличии факторов риска ХЗП и/или перед назначением и во время приема нефротоксичных препаратов
Общий анализ мочи	+	Ежегодно	Каждые 3 мес.	
УЗИ почек	По показаниям	По показаниям	По показаниям	При наличии ХЗП. Ведение совместно с нефрологом
Заболевания костей				
Кальций, фосфаты (PO ₄)	+	Ежегодно	Ежегодно	
DEXA- сканирование			1 раз в 2 года	Пациентам, имеющим факторы риска
Опухоли				
ПАП-мазок	+	При количестве CD4+- лимфоцитов < 200 кл/мкл – каждые 6 мес., при количестве CD4+-	При количестве CD4+- лимфоцитов < 200 кл/мкл – каждые 6 мес., при количестве CD4+-	Женщинам, живущим половой жизнью

		лимфоцитов $\geq$ 200 кл/мкл – каждые 12 мес.	лимфоцитов $\geq$ 200 кл/мкл – каждые 12 мес.	
Маммография		1 раз в 2 года	1 раз в 2 года	Женщинам старше 40 лет
Альфа-фетопротеин		Ежегодно	Ежегодно	Больным с циррозом и больным ХГВ

*Калькулятором можно воспользоваться, пройдя по ссылке <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp>. Для пересчета ммоль/л в мг/дл значения умножают на коэффициент 38,7

Соотношение массы тела и роста

ИМТ (индекс массы тела)	Интерпретация
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	норма
25-30	Избыточная масса тела (предожирение)
30-35	Ожирение 1 степени
35-40	Ожирение 2 степени
более 40	Ожирение 3 степени

Применение липидоснижающих препаратов у больных ВИЧ-инфекцией

Класс	Название	Рекомендуемая доза	Применение совместно с АРВТ	
			ИП/Г	ННИОТ
Статины	Флувастатин	20-80 мг 1 раз/д	Возможна более высокая доза	Возможна более высокая доза
	Правастатин	20-80 мг 1 раз/д	Возможна более высокая доза	Возможна более высокая доза
	Розувастатин	5-40 мг 1 раз/д	Начать с малой дозы (max 20 мг)	Начать с малой дозы
	Аторвастатин	10-80 мг 1 раз/д	Начать с малой дозы (max 40 мг)	Возможна более высокая доза
	Симвастатин	10-40 мг 1 раз/д	Противопоказано	Возможна более высокая доза
Ингибитор абсорбции холестерина	Эзетимиб	10 мг 1 раз/д	Взаимодействие не исследовалось	

**РЕКОМЕНДАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО НАУЧНО-
МЕТОДИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И
БОРЬБЕ СО СПИДОМ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

**Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
(НИОТ)**

Абакавир (ABC)

Основной (приоритетный) препарат в схемах второго ряда.

В схемах первого ряда может применяться как приоритетный препарат у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл или снижением минерализации костей, как альтернативный препарат – при непереносимости или наличии противопоказаний к применению ZDV или Ф-АЗТ. Также может применяться у пациентов с непереносимостью TDF или Ф-АЗТ, получающих вместе с АРВТ лечение гепатита С, включающее рибавирин.

Может применяться вместо ННИОТ и ИП при невозможности назначения ни одного из них (например, при лечении больных туберкулезом, получающих рифампицин, при непереносимости EFV или NVP).

ABC входит в состав комбинированных препаратов абакавир/ламивудин (ABC/3TC) и абакавир/зидовудин/ламивудин (ADC/ZDV/3TC), применение которых более удобно, чем применение комбинации данных препаратов по отдельности.

Перед назначением ABC и содержащих его препаратов следует провести тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к ABC (определение гена HLA B5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата. Проведение этого исследования рекомендуется не только при назначении препаратов,

содержащих АВС, но и при назначении АРВТ или при наступлении беременности у пациенток, получающих АРВТ. Кроме того, при назначении АВС и содержащих его препаратов следует помнить о возможности развития угрожающей жизни реакции гиперчувствительности, информировать пациента о ее проявлениях и действиях при ее возникновении.

Имеются данные о повышении вероятности развития ишемической болезни сердца на фоне лечения АВС и меньшей эффективности у пациентов с высокой ВН.

У детей АВС можно применять в виде раствора для приема внутрь.

Диданозин (ddI)

Основной (приоритетный) препарат в схемах второго ряда. В схемах первого ряда может использоваться в сочетании с 3ТС при непереносимости других НИОТ. Не рекомендуется применять в сочетании с d4T из-за повышения риска развития лактат-ацидоза, панкреатита, невропатии (сочетание d4T + ddI допустимо лишь в тех случаях, если невозможно применение никаких других НИОТ). У беременных угроза развитие лактат-ацидоза особенно велика, поэтому сочетание d4T + ddI им противопоказано. Противопоказан пациентам с панкреатитом, в том числе в анамнезе.

При совместном применении с TDF концентрация ddI в крови повышается, поэтому требуется коррекция дозы.

Не рекомендуется совместное применение с рибавирином (повышается вероятность декомпенсации заболевания печени).

Наиболее удобная лекарственная форма для взрослых — капсулы по 400 мг для пациентов с массой тела > 60 кг и 250 мг для пациентов с массой тела < 60 кг. Растворимые таблетки могут применяться у пациентов, имеющих проблемы с приемом твердых лекарственных средств и у детей. У детей может применяться лекарственная форма, выпускаемая в виде порошка, а также таблетки по 150 мг.

Ламивудин (3ТС)

Основной (приоритетный) препарат схем первого ряда. Среди

препаратов своего класса обладает (наряду с FTC) наименьшей токсичностью. В составе нуклеозидной основы АРВТ может применяться в сочетании с любыми НИОТ, кроме FTC.

Является приоритетным препаратом при проведении АРВТ у беременных и в схемах химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ во время беременности.

При нарушении режима лечения быстро вырабатывается лекарственная резистентность ВИЧ к ЗТС. Однако мутация, связанная с наличием этой резистентности, снижает жизнеспособность вируса и повышает его чувствительность к другим НИОТ, поэтому в схемах второго ряда ЗТС рекомендуется сохранять для поддержания данной мутации.

Активен в отношении ВГВ. Поэтому у пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с гепатитом В, при отмене ЗТС возможно обострение течения гепатита В.

В схемах АРВТ применяется в виде таблеток по 150 мг по 2 таблетки 1 раз или по одной таблетке 2 раза в день. Также может входить в состав комбинированных препаратов, содержащих в одной лекарственной форме несколько антиретровирусных агентов. У детей может применяться в виде раствора для приема внутрь, содержащего 10 мг активного вещества на 1 мл.

Входит в состав комбинированных препаратов: ABC/ZDV/ЗТС; ABC/ЗТС. ZDV/ЗТС; NVP/ZDV/ЗТС; TDF/ЗТС.

Зидовудин (ZDV)

Основной (приоритетный) препарат схем первого ряда. Не рекомендуется назначать пациентам с анемией и гранулоцитопенией, а также пациентам, получающим рибавирин. В схемах второго ряда может применяться, если не использовался в схемах первого ряда или если при исследовании не выявлена резистентность к нему, за исключением применения в сочетании с TDF (ZDV может предотвратить или задержать развитие мутации K65R, обуславливающей резистентность к TDF).

Нельзя использовать совместно с Ф-АЗТ и d4Т (взаимно снижают

эффективность).

В схемах первого ряда применяется преимущественно в сочетании с ЗТС в составе комбинированного препарата зидовудин/ламивудин (ZDV/ЗТС). Если применяется не в виде комбинированного препарата, предпочтительно использовать лекарственную форму, содержащую 300 мг препарата (разовая доза в 1 таблетке). При необходимости приема препарата более 2 раз в сутки или уменьшения дозы применяют капсулы по 100 мг.

Детям может быть назначен в форме раствора для приема внутрь.

Лекарственную форму в виде раствора для внутривенного введения применяют в основном при химиопрофилактике вертикальной передачи ВИЧ.

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

Входит в состав комбинированных препаратов: ABC/ZDV/ЗТС; ZDV/ЗТС; NVP/ZDV/ЗТС.

Ставудин (d4T)

В схемах первого ряда применяют как альтернативный препарат при непереносимости ZDV, Ф-АЗТ, ABC и TDF.

В схемах второго ряда может применяться при неэффективности этих препаратов.

Не может сочетаться с ZDV и Ф-АЗТ (взаимно снижают эффективность), а также с рибавирином (повышается вероятность развития стеатоза печени).

При длительном (обычно более 1 года) применении высока вероятность развития липоатрофии и лактоацидоза. В связи с этим рекомендуется по возможности замена на другой НИОТ.

Не рекомендуется применять в сочетании с ddI из-за увеличения риска развития лактат-ацидоза, панкреатита, невропатии (сочетание d4T + ddI допустимо лишь, если невозможно применение никаких других НИОТ). У беременных угроза развития лактат-ацидоза особенно велика, поэтому

сочетание d4T + ddI им противопоказано.

Согласно инструкции по применению препарата, пациентам с массой тела > 60 кг следует назначать капсулы по 40 мг, при массе тела < 60 кг – по 30 мг 2 раза в сутки. Однако имеются данные о хорошей эффективности при применении в схемах ВААРТ в дозе 30 мг и у пациентов с массой тела > 60 кг. При этом переносимость и безопасность применения препарата повышается. При плохой переносимости у пациентов с массой тела > 60 кг разовая и суточная доза препарата может быть снижена, в таком случае у этих пациентов используют капсулы по 30 мг. Снижение дозы рекомендуется и пациентам, у которых переход на другой НИОТ невозможен, а лечение ставудином продолжается более 6 мес. (при этом d4T назначают в дозе 30 мг 2 раза в сутки независимо от массы тела пациента).

У детей может применяться в виде порошка.

Тенофовир (TDF)

В схемах первого ряда может применяться как основной (приоритетный) препарат.

TDF следует отдавать предпочтение у пациентов с выраженной анемией, а также у пациентов, получающих вместе с АРВТ лечение гепатита С с применением рибавирина, или пациентов, которым требуется лечение гепатита В.

Основной побочный эффект – нефротоксичность, развивающаяся обычно через несколько месяцев лечения, реже – в его начале.

Не рекомендуется назначать пациентам с исходным нарушением функции почек, низкой массой тела, низкой плотностью костной ткани, принимающим другие нефротоксичные препараты.

Ганцикловир, валганцикловир и цидофовир конкурируют с TDF за активную секрецию канальцами почек, в результате чего повышается уровень TDF или одновременно применяемого лекарственного препарата. Требуется настороженность в отношении возможных побочных эффектов. Препараты, которые уменьшают почечную функцию, могут также увеличивать

концентрацию TDF в сыворотке крови.

При одновременном использовании TDF и ddI требуется коррекция дозы ddI (при массе тела > 60 кг суточная доза ddI должна составлять 250 мг, а при массе тела < 60 кг – 200 мг).

Входит в состав комбинированного препарата TDF/ЗТС.

Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC)

Стандартная доза 200 мг (1 капсула) 1 раз в сутки, принимается независимо от приема пищи.

Активность FTC сравнима с активностью ЗТС. На фоне недостаточного подавления ВН возможно быстрое закрепление мутации 184V.

Обладает активностью в отношении ВГВ.

Препарат обладает минимальной токсичностью. Редко возникают диспепсические явления, головная боль. У некоторых пациентов на фоне приема препарата наблюдается гиперпигментация кожи (обычно на ладонях и подошвах).

Требуется коррекция дозы FTC при почечной недостаточности.

Значимых взаимодействий с другими лекарственными веществами не выявлено.

Не зарегистрирован в РФ как отдельный препарат.

Зарегистрирован в составе комбинированного препарата TDF/FTC.

Фосфазид (Ф-АЗТ)

В схемах первого ряда применяется как альтернативный препарат при непереносимости ZDV или при наличии противопоказаний к нему (анемия, гранулоцитопения, совместное применение с препаратами, угнетающими кроветворение).

В схемах второго ряда может применяться, если он (или ZDV) не использовался в схемах первого ряда или при исследовании не выявлена резистентность к Ф-АЗТ или ZDV.

Нельзя использовать совместно с ZDV и d4T (взаимно снижают эффективность).

У пациентов, получающих одновременно с APBT лечение гепатита С, может применяться при невозможности назначения TDF.

Комбинированные препараты

Абакавир/зидовудин/ламивудин (ABC/ZDV/3TC)

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме три НИОТ – ABC, ZDV и 3TC. Поскольку такое сочетание уступает по эффективности стандартной комбинации ННИОТ или ИП + 2 НИОТ, ABC/ZDV/3TC используют только в тех случаях, когда применение ННИОТ или ИП невозможно (например, при лечении больных туберкулезом, получающих рифампицин, которые имеют противопоказания или не переносят EFV и NVP). При первой возможности рекомендуется перевести пациента на полноценную схему APBT.

Поскольку препарат содержит ABC, следует информировать пациента о возможности развития угрожающей жизни реакции гиперчувствительности на ABC, ее проявлениях и действиях при ее возникновении. Перед назначением препаратов, содержащих ABC, рекомендуется провести тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к ABC (определение гена HLA-B*5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата этого теста.

Абакавир/ламивудин (ABC/3TC)

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 2 НИОТ – ABC и 3TC.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав ABC/3TC.

Невирапин/зидовудин/ламивудин (NVP/ZDV/3TC)

Комбинированный препарат, включающий в себя ННИОТ и 2 НИОТ, то есть полную схему АРВТ.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав NVP/ZDV/3TC.

Зидовудин/ламивудин (ZDV/3TC)

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 2 НИОТ – ZDV и 3TC.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав ZDV/3TC.

Тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)

Таблетка содержит 200 мг FTC и 300 мг TDF. Стандартная доза – 1 таблетка в сутки вне зависимости от приема пищи.

Побочные действия те же, что у TDF и FTC.

Оба препарата, входящие в состав TDF/FTC, эффективны в отношении ВГВ.

Рилпивирин/Тенофовир/Эмтрицитабин (RPV/TDF/FTC)

Таблетка содержит 25 мг RPV, 200 мг FTC и 300 мг TDF.

Стандартная доза – 1 таблетка в сутки.

Побочные действия и ограничения к приему те же, что у RPV, TDF и FTC.

Оба препарата, входящие в состав TDF/FTC, эффективны в отношении ВГВ.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

(ННИОТ)

Невирапин (NVP)

В схемах первого ряда рекомендуется для лечения женщин, планирующих или не исключающих беременность на фоне АРВТ, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции. Беременным начинать лечение или химиопрофилактику вертикальной передачи ВИЧ по схемам, содержащими NVP, не рекомендуется, однако если женщина забеременела уже на фоне лечения NVP, его прием следует продолжать. Также рекомендуется для применения у пациентов старше 50 лет или имеющих нарушения углеводного или липидного обмена.

Может применяться у пациентов с непереносимостью EFV (психические нарушения).

У детей может применяться в форме суспензии для приема внутрь.

В схемах второго ряда может применяться у пациентов, получавших ИП (если ранее не было неэффективности ННИОТ).

Применяется при профилактике вертикальной передачи ВИЧ (у женщин во время родов и новорожденных).

Из-за угрозы развития угрожающих жизни поражений печени не рекомендуется назначать мужчинам с уровнем $CD4^{+}$ -лимфоцитов > 400 клеток/мкл и женщинам с уровнем $CD4^{+}$ -лимфоцитов > 250 клеток/мкл, а также пациентам с активностью АЛТ или АСТ превышающей норму.

Входит в состав комбинированного препарата NVP/ZDV/ЗТС.

Рилпивирин (RPV)

Представитель второго поколения ННИОТ.

Может применяться у взрослых пациентов в составе альтернативных схем первой линии терапии в стандартной дозе 25 мг (1 таблетка) в день с приемом пищи. Наиболее эффективен у пациентов с исходной ВН $< 100\,000$ копий/мл и высокой приверженностью к лечению.

Совместное назначение с рифампицином, рифабутином приводит к значимому снижению биодоступности RPV. Одновременный прием RPV и

лекарственных средств, повышающих уровень pH в желудке, может привести к снижению концентрации RPV в сыворотке крови, поэтому эти препараты следует принимать в разное время.

В клинических исследованиях RPV наиболее частыми побочными реакциями были: депрессия(0,7%), головокружение (0,3%), повышение активности трансаминаз (1,6%) и сыпь (0,3%).

Из-за отсутствия влияния на липидный и углеводный обмен RPV рекомендуется в схемах первого ряда для пациентов с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы и больным старше 50 лет.

Отсутствие влияния на центральную нервную систему дает возможность применять RPV у больных с психическими расстройствами (в том числе в анамнезе) и пациентам, работа которых требует высокой концентрации внимания, а также у пациентов с непереносимостью EFV.

Поскольку у RPV не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП HCV NS3/4A – телапревиром и боцепревиром, возможно включение RPV в схемы АРВТ у больных с ко-инфекцией, получающих лечение.

Данных об отрицательном воздействии RPV на плод нет, однако данных об эффективности и безопасности препарата для беременной и плода недостаточно. Поэтому применение RPV во время беременности не рекомендуется.

RPV может применяться в качестве альтернативного препарата как у больных, ранее не получавших АРВП, , так и у пациентов, с непереносимостью ранее проводимой терапии (нарушение со стороны центральной нервной системы, нарушения углеводного и липидного обмена).

Входит в состав комбинированного препарата RPV/TDF/FTC.

Этравирин (ETR)

Представитель второго поколения ННИОТ.

Согласно инструкции по применению препарата, ETR показан для

взрослых пациентов, которые получали АРВП, включая больных с резистентностью к ННИОТ, в составе комбинированной терапии в суточной дозе 400 мг после еды. Может использоваться в составе резервных схем лечения в сочетании с ИП и НИОТ.

Самыми частыми наблюдавшимися побочными эффектами ETR были кожная сыпь, диарея, тошнота и гипертриглицеридемия.

При одновременном назначении ETR и рифабутина без ИП коррекции доз препаратов не требуется.

ETR обладает минимальным влиянием на липидный и углеводный обмен. Не вызывает нарушений со стороны центральной нервной системы. У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (классы А или В по шкале Чайлда–Пью) коррекции дозы не требуется. Не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП HCV NS3/4A теллапревиром и боцепревиром, у больных с ко-инфекцией.

Пациенты, испытывающие трудности с проглатыванием таблеток ETR, могут измельчать их, разводя в стакане воды.

ETV может применяться у пациентов с непереносимостью ранее проводимой терапии (нарушение со стороны центральной нервной системы, нарушения углеводного и липидного обмена).

Эфавиренз (EFV)

Основной (приоритетный) препарат схемы первого ряда. В схемах второго ряда может применяться у пациентов, получавших ИП (если ранее не было неэффективности ННИОТ). Из-за тератогенного эффекта противопоказан беременным (в I триместре беременности) и женщинам, не исключающим беременность на фоне АРВТ, или женщинам с детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции. Не рекомендуется пациентам с психическими расстройствами (в том числе в анамнезе) и работающим по ночам, если их работа требует концентрации внимания.

Большинству пациентов удобнее назначать EFV в таблетках по 600 мг (суточная доза в 1 таблетке), однако в связи с необходимостью увеличения до 800 мг дозы у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, включающую рифампицин, используют и капсулы по 200 мг.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Атазанавир (ATV)

В схемах первого ряда рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы, в возрасте старше 50 лет или с нарушением углеводного или липидного обмена, а также (желательно в бустированном виде) пациентам с непереносимостью EFV и NVP. У пациентов с уровнем $CD4^+ < 50$ клеток/мкл – только в бустированном виде (ATV/r).

В схемах первого и второго ряда рекомендуется для лечения беременных и женщин, планирующих или не исключающих беременность на фоне АРВТ терапии, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции (только в бустированном виде – ATV/r).

В схемах второго ряда применяется как основной препарат (в бустированном ритонавиром виде – ATV/r).

Приоритетный препарат при проведении АРВТ и профилактики

вертикальной передачи ВИЧ у беременных. Если женщина получала небустированный ATV, при наступлении беременности необходимо назначить его в дозе 300 мг в сутки и добавить 1 капсулу (100 мг) RTV.

Назначают 1 раз в сутки. Капсулы по 200 мг предназначены для приема препарата в не бустированном виде; капсулы по 150 и 300 мг предназначены для приема препарата в сочетании со 100 мг RTV. Не рекомендуется совместное использование с антацидами. В сочетании с TDF применяется только в бустированном виде.

ATV может назначаться детям старше 6 лет и с массой тела не менее 15 кг. В возрасте моложе 13 лет и при массе тела < 40 кг назначается только в бустированном виде. При массе тела >15 и < 20 кг – ATV/г (150/100 мг); при массе тела > 20 и < 40 кг – 200/100 мг. При большей массе тела – во взрослых дозировках (300/100 мг). Детям в возрасте старше 13 лет и с массой тела не менее 40 кг при непереносимости RTV ATV может назначаться в небустированном виде (без RTV) в дозе 400 мг во время еды. Как и у взрослых, у детей ATV применяется 1 раз в сутки.

Дарунавир (DRV)

Применяется в схемах второй линии у пациентов с неэффективностью или непереносимостью других ИП и в резервных схемах.

В схемах первого ряда может применяться у пациентов с низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов и у пациентов с непереносимостью ННИОТ и других ИП.

Применяют только в сочетании с RTV (в бустированном виде – DRV/r). В схемах второго и последующих рядов DRV применяется в дозе 600 мг 2 раза в сутки (2 таблетки по 300 мг) + 100 мг RTV 2 раза в сутки. В схемах первого ряда используется в дозе 800 мг (2 таблетки по 400 мг) 1 раз в сутки в сочетании с 100 мг RTV. Возможно применение этого режима (800 мг 1 раз в сутки) и в схемах второго ряда. Альтернативный препарат при проведении АРВТ и профилактики вертикальной передачи ВИЧ у беременных.

Лопинавир/ритонавир (LPV/r)

Бустированный ингибитор протеазы ВИЧ, содержащий в одной таблетке и действующий препарат (LPV), и бустер (RTV).

В схемах первого и второго ряда рекомендуется для лечения беременных и женщин, планирующих или не исключающих беременность на фоне АРВТ терапии, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции

Основной препарат у пациентов с уровнем АЛТ (АСТ) более чем в 2,5 раза выше ВГН. Применяется в виде таблеток по 200/50 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки) или капсул по 133/33 мг (по 3 капсулы 2 раза в сутки) во время еды. Капсулы требуют хранения в холодильнике.

У больных туберкулезом, получающих рифампицин, в качестве приемлемого режима LPV/г может быть назначен в двойной дозе (800/100 мг 2 раза в сутки) или в стандартной дозе, но в сочетании с дополнительной дозой RTV (LPV/г дозе 400/100 мг 2 раза в сутки + RTV 300 мг 2 раза в сутки).

Один из основных препаратов при проведении АРВТ и профилактики вертикальной передачи ВИЧ у беременных.

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

У детей может применяться в форме раствора для приема внутрь.

Нелфинавир (NFV)

Применяют в альтернативных схемах АРВТ. Назначают в виде таблеток по 250 мг (по 5 таблеток 2 раза в сутки или по 3 таблетки 3 раза в сутки вместе с нежирной пищей). Используют только в не бустированном виде. Поскольку NFV менее эффективен в сравнении с другими ИП и ННИОТ, его применяют только при невозможности использования других препаратов и при первой возможности переходят на полноценную схему лечения.

У детей может применяться в виде порошка.

Фосампренавир (FPV)

Применяется как альтернативный препарат. В схемах первого ряда

может применяться (предпочтительно в бустированном виде – FPV/r), у пациентов с непереносимостью EFV при наличии противопоказаний к назначению NVP и ATV или непереносимости этих препаратов (например, из-за необходимости приема антацидов). В схемах второго ряда применяется только в бустированном виде 2 раза в сутки у пациентов с непереносимостью ATV/r.

Применяется в виде таблеток по 700 мг. Без усиления RTV – по 1400 мг 2 раза в сутки; в сочетании с RTV – по 700 мг FPV + 100 мг RTV 2 раза в сутки или по 1400 мг FPV + 100 мг RTV 1 раз в сутки.

У детей может применяться в виде суспензии для приема внутрь.

Ритонавир (RTV или r)

В настоящее время применяется только в сочетании с другими ИП, усиливая их действие, то есть в качестве бустера (в низких дозах). Как самостоятельный противоретровирусный препарат (в терапевтических дозах) в настоящее время не используется из-за очень плохой переносимости.

Саквинавир (SQV)

В схемах первого ряда рекомендуется как альтернативный препарат у пациентов, имеющих показания для назначения LPV/RTV, но с непереносимостью LPV/RTV, и у пациентов с непереносимостью EFV при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости NVP и ATV.

В схемах второго ряда может использоваться у пациентов с непереносимостью ATV. Применяется в виде таблеток по 500 мг только в сочетании с RTV (по 1000 мг SQV + 100 мг RTV 2 раза в сутки или по 2000 мг SQV + 100 мг RTV 1 раз в сутки). Применяется только в сочетании с RTV (в бустированном виде).

Индинавир (IDV)

Вследствие плохой переносимости (появление камней в почках, нарушения углеводного и липидного обмена) используется только при невозможности применения или неэффективности других ИП. Может применяться в сочетании с RTV в схемах второго ряда и схемах резерва.

Назначают в виде капсул по 400 мг без усиления RTV (по 800 мг каждые 8 ч натошак, запивая 0,5 л жидкости) или в сочетании с RTV в схемах второго ряда (по 800 мг IDV + 100 мг RTV 2 раза в сутки, запивая 0,5 л жидкости).

Ингибиторы слияния

Энфувиртид (ENF)

Применяют в схемах резерва в виде подкожных инъекций по 90 мкг 2 раза в сутки в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. Возможно применение как приемлемого препарата у пациентов, получающих одновременно с антиретровирусной противотуберкулезную терапию с применением рифампицина.

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир (RAL)

Применяют в таблетках по 200 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки) в схемах первого и второго ряда и в схемах резерва.

Может использоваться для замены Т-20 у пациентов с плохой переносимостью последнего. Может применяться в схемах АРВТ у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию, включающую рифампицин.

В схемах первого ряда может применяться как альтернативный препарат преимущественно у пациентов с непереносимостью или невозможностью применения НИОТ и ИП.

Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому рекомендуется при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

Как альтернативный препарат рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы; в возрасте старше 50 лет или имеющим нарушения углеводного или липидного обмена; пациентам с уровнем АЛТ (АСТ) более чем в 2,5 раза выше ВГН, а также пациентам с неэффективностью предшествующей терапии.

Может применяться в стандартной дозировке у детей с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг.

Долутегравир (DTG)

Представитель второго поколения ингибиторов интегразы.

Применяется в дозе 50 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки независимо от приема пищи в схемах первой линии терапии вместе с другими противоретровирусными препаратами. У пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы (документированной или подозреваемой клинически) рекомендованная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Может применяться в схемах АРВТ у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию, включающую рифампицин.

В схемах первого ряда, как альтернативный препарат рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы, в возрасте старше 50 лет или с нарушением углеводного или липидного обмена, с риском непереносимости или невозможностью применения НИОТ и ИП).

В схемах второго ряда рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы, в возрасте старше 50 лет или имеющим нарушения углеводного или липидного обмена, а также пациентам с неэффективностью предшествующей терапии.

Для DTG не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП ВГС – теллапревиром, боцепревиром и симепревиром, в связи с чем возможно включение DTG в схемы АРВТ у больных с коинфекцией.

У детей может применяться в стандартной дозировке с 12 лет и с массой тела 40 кг и более.

Антагонист CCR5-рецепторов

Маравирок (Maraviroc, MVC)

CCR5-блокатор, представляющий возможность лечения пациентов с множественной резистентностью, поэтому назначается в составе резервных схем.

Перед назначением MVC следует выполнить анализ на тропизм вируса и убедиться в том, что у пациента вся популяция вируса состоит из R5-тропных штаммов.

Применяется в стандартной дозе 300 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Требуется коррекция дозы при одновременном применении с препаратами, ингибирующими или индуцирующими изофермент 3A4 системы цитохрома P450.

- Делавирдин (DLV) и все ИП, за исключением типранавира/ритонавира (TPV/r) увеличивают концентрацию MVC, что требует снижения его дозы до 150 мг 2 раза в сутки.

- Эфавиренз (EFV), этравирин (ETR), рифампицин снижают концентрацию MVC что требует увеличения его дозы до 600 мг 2 раза в сутки.

Требуется осторожность при применении препарата у пациентов с гепатитами В или С.

Применять с осторожностью при почечной и печеночной недостаточности.

Увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда. В высоких дозах может снижать артериальное давление. Осторожно применяется при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда в анамнезе.

Профилактика, диагностика и лечение вторичных заболеваний

Основные положения

Профилактика, диагностика и лечение вторичных заболеваний (ВЗ) являются важнейшими составляющими комплексной медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Медицинские учреждения, оказывающие медицинскую помощь больным ВИЧ-инфекцией, должны быть оснащены базовым комплектом диагностического оборудования и лекарственными препаратами. Профилактика, диагностика и лечение ВЗ должны осуществляться на всех уровнях медицинской помощи, в соответствии с возможностями и профилем медицинских учреждений.

Региональные центры профилактики и борьбы со СПИДом координируют и контролируют совместную работу медицинских учреждений, чтобы оптимизировать оказание медицинской помощи всем нуждающимся в ней больным ВИЧ-инфекцией.

ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ (ХИМИОПРОФИЛАКТИКА) ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Превентивная терапия (химиопрофилактика) вторичных заболеваний — неотъемлемая часть лечения больных ВИЧ-инфекцией. Она призвана предотвратить развитие заболевания. Назначают химиопрофилактику по иммунологическим и эпидемиологическим показаниям.

Превентивная терапия (химиопрофилактика) пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза мозга

Химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии назначают по иммунологическим показаниям при количестве CD^{4+} -лимфоцитов менее 200 кл/мкл (или менее 14%):

ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) в дозе 80/400 мг (бисептол-480) по 1-2 таблетки 1 раз в сутки или 160/800 (бисептол-960) по 1 таблетке 1 раз в сутки ежедневно.

или 160/800 (бисептол-960) по 1 таблетке 1 раз в сутки 3 раза неделю.

или дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь ежедневно;

Превентивную терапию пневмоцистной пневмонии прекращают при повышении количества CD^{4+} -лимфоцитов на фоне АРВТ выше 200 кл/мкл в течение 3 месяцев .

Превентивная терапия (химиопрофилактика) токсоплазмоза головного мозга

Химиопрофилактику церебрального токсоплазмоза мозга назначают по иммунологическим показаниям при количестве CD^{4+} -лимфоцитов менее 100 кл/мкл и при наличии антител к токсоплазме класса IgG:

ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) в дозе 80/400 мг (бисептол-480) по 1-2 таблетки 1 раз в сутки или 160/800 (бисептол-960) по 1 таблетке 1 раз в сутки ежедневно.

или дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь ежедневно;

Превентивную терапию церебрального токсоплазмоза прекращают на фоне АРВТ при повышении количества CD^{4+} -лимфоцитов выше 200 кл/мкл в течение 3 месяцев .

Превентивная терапия (химиопрофилактика) цитомегаловирусной инфекции

Назначают при количестве CD⁴⁺-лимфоцитов менее 100/мкл и обнаружении ДНК ЦМВ в цельной крови в концентрации более 1,0 Ig ДНК ЦМВ в 10⁵ лейкоцитах периферической крови или при наличии ДНК ЦМВ в плазме:

валганцикловир 900 мг 1 раз в день внутрь.

Превентивную терапию ЦМВ-инфекции проводят не менее 1 месяца и отменяют на фоне АРВТ при повышении количества CD⁴⁺-лимфоцитов выше 100 кл/мкл.

При количестве CD⁴⁺-лимфоцитов менее 200/мкл проводят осмотр глазного дна 1 раз в месяц.

При количестве CD⁴⁺-лимфоцитов менее 100/мкл перед началом АРВТ проводят осмотр глазного дна для выявления очагов ретинита, которые могут стать причиной увеита как проявления воспалительного синдрома восстановления иммунной системы.

При количестве CD⁴⁺-лимфоцитов менее 100 кл/мкл показано исследование цельной крови или плазмы на наличие ДНК ЦМВ с определением количества.

Профилактика инфекции, вызванной вирусом *Varicella zoster* (ВВЗ)

Вакцинопрофилактику проводят в том случае, если в анамнезе пациента нет указаний на заболевание ветряной оспой или опоясывающим лишаем, обнаружено отсутствие в крови антител к ВВЗ, количество CD⁴⁺-лимфоцитов более 200–400 кл/мкл.

Для профилактики опоясывающего лишая проводят вакцинацию ВИЧ-инфицированных лиц старше 60 лет с количеством CD⁴⁺-лимфоцитов более 200/мкл

В случае контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем при отсутствии анти-ВВЗ IgG проводят постконтактную профилактику иммуноглобулином, обогащенным антителами к ВВЗ согласно инструкции по применению данного препарата. Профилактику необходимо начать в течение 96 ч после контакта. Альтернативой может служить профилактический прием ацикловира или его аналогов.

Химиопрофилактика туберкулеза (ТБ)

Химиопрофилактика ТБ – предупреждение развития активного туберкулеза с помощью противотуберкулезных препаратов.

Целью химиопрофилактики ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение риска развития ТБ в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Термин «латентная туберкулезная инфекция» употребляется в отношении пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза при отсутствии признаков активности туберкулезного процесса по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным, выявляемая на основании кожных иммунологических проб (проба Манту, Диаскинтест) и IGRA-тестов.

Химиопрофилактика назначается только при уверенном исключении активного туберкулеза как легочной, так и внелегочной локализации.

Химиопрофилактика ТБ показана всем ВИЧ-инфицированным пациентам (AI). При этом имеются абсолютные и относительные показания для ее проведения.

Абсолютные показания для проведения химиопрофилактики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией:

1. наличие иммунодефицита (количество CD⁴⁺-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл) вне зависимости от реакции на пробу Манту и Диаскинтест;
2. положительная реакция на пробу Манту/Диаскинтест вне зависимости от выраженности иммунодефицита;

3. принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от выраженности иммунодефицита и реакции на кожные пробы.

Относительные показания для проведения химиопрофилактики ТБ: все остальных ЛЖВ (не относящихся к выше обозначенным группам) (В).

Группы больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза:

- лица, ранее перенесшие туберкулез, в том числе спонтанно излеченный;
- лица, находящиеся в контакте с источниками туберкулезной инфекции, в т.ч. лица из очагов с летальным исходом от туберкулеза;
- лица, вернувшиеся из учреждений ФСИН в течение 3 лет после освобождения;
- лица, находящиеся под следствием и отбывающие наказание в учреждениях ФСИН.

Режимы химиопрофилактики туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ.

Больному ВИЧ-инфекцией могут быть предложены три альтернативных (сопоставимых по эффективности и безопасности) режима химиопрофилактики ТБ (AI):

1. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (25 мг/сутки) – 6 месяцев;
2. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (25 мг/сутки) + рифампицин (10 мг/кг) или рифабутин (5-7 мг/кг) - 3-4 месяца;
3. изониазид 900 мг и витамин В6 (25 мг/сутки) + рифапентин 900 мг (для пациента с массой тела 60 кг) раз в неделю в течение 3-х месяцев.

Рекомендуемые дозы лекарственных средств для третьего режима:

Изониазид: 15 мг/кг,

Рифапентин (по массе тела): 10,0–14,0 кг = 300 мг; 14,1–25,0 кг = 450 мг; 25,1–32,0 кг = 600 мг; 32,1–49,9 кг = 750 мг; ≥ 50,0 кг = 900 мг.

Пациент осуществляет 12 визитов к врачу. Этот режим химиопрофилактики ТБ проводится под непосредственным наблюдением медицинского персонала (контролируемая химиопрофилактика). Необходимо проведение консультирование больного с разъяснением важности высокой приверженности к терапии (учитывая, что даже однократный пропуск приема препаратов данного режима значительно снижает эффективность химиопрофилактики).

Основной критерий эффективности химиопрофилактики - отсутствие случаев развития активного туберкулёза у лиц, получивших химиопрофилактику, в течение 2-х последующих лет.

Если через два года после проведения полного курса химиопрофилактики туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией количество CD^{4+} -лимфоцитов не превышает 350 кл/мкл независимо от проведения или отсутствия АРВТ, рекомендовано повторить курс химиопрофилактики.

Химиопрофилактика микобактериоза (МАС-инфекции).

Все пациенты с количеством CD^{4+} -лимфоцитов менее 50 кл/мкл составляют группу риска по развитию микобактериоза и нуждаются в специфической профилактике макролидами:

кларитромицин (ежедневно по 500 мг 2 раза в сутки)

или азитромицин (1000 мг 1 раз в неделю) (AI).

На фоне эффективной АРВТ при количестве CD^{4+} -лимфоцитов выше 100 кл/мкл в течение 3-х месяцев химиопрофилактику микобактериоза отменяют (AI).

Лечение вторичных заболеваний

Лечение вторичных заболеваний необходимо сочетать с АРВТ, которую начинают при хорошей переносимости этиотропной терапии и улучшении состояния больного через 2-3 недели от начала лечения вторичного заболевания (за исключением криптококкового менингита, туберкулезного менингита, туберкулеза легких при количестве CD4⁺-лимфоцитов выше 100 кл/мкл).

Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией:

1. Диагностика туберкулеза у ЛЖВ.

Подход к диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц (взрослых и детей) существенным образом не отличается от такового у неинфицированных. Однако эффективность такого подхода у ЛЖВ может иметь ограничения по следующим причинам:

- Клинические проявления, схожие с проявлениями туберкулеза лёгких, могут быть связаны и с другими вторичными заболеваниями, и, следовательно, менее специфичны для туберкулеза, чем у лиц с ВИЧ-негативным статусом.
- Иммунологические кожные пробы у ВИЧ-позитивных лиц (у взрослых и детей) при иммуносупрессии обладают меньшей чувствительностью, чем у ВИЧ-негативных.
- ВИЧ-инфицированные лица значительно чаще, чем ВИЧ-негативные, могут иметь заболевания лёгких, обусловленные несколькими причинами, что может маскировать ответ на противотуберкулезную терапию.
- У ВИЧ-инфицированных лиц рентгенологические изменения в легких при туберкулезе могут быть схожими с другими вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет интерпретацию сканиологической картины специалистами лучевой диагностики.
- Туберкулез, развивающийся у пациентов при значительной иммуносупрессии (уровень CD4⁺лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов.
- Большинство ВИЧ-инфицированных детей заражаются вирусом перинатально. Поэтому максимальная распространенность ВИЧ-инфекции среди детей приходится на младенцев и детей до 5 лет, которые составляют возрастную группу, где наиболее сложно выявить причину острого или хронического заболевания лёгких, в том числе и туберкулеза.
- У ВИЧ-инфицированных детей чаще встречаются другие хронические или острые лёгочные заболевания, чем у ВИЧ-негативных.

Отбор лиц с клинико-рентгенологическими признаками, подозрительными на туберкулез, осуществляется тремя способами:

- активно (при проведении планового флюорографического обследования у взрослых и массовой туберкулинодиагностики у детей). Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулезу с показанием проведения подросткам и взрослым флюорографического обследования, а детям – туберкулинодиагностики **2 раза в год**; ???

- по активному скринингу четырех клинических симптомов (приоритетное направление в выявлении туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ): **кашель, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела**. Скрининг должен проводиться при каждом обращении пациента за медицинской помощью в любое медицинское учреждение. При отсутствии обозначенных клинических симптомов наличие туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией маловероятно;

- при обращении за медицинской помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

При подозрении на туберкулез алгоритм этиологической диагностики в учреждениях ПМСП должен включать:

- 3-х кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом простой микроскопии и как минимум однократное исследование мокроты молекулярно-генетическими методами для детекции ДНК МБТ;

- при подозрении на туберкулез внелегочной локализации - исследование биологического материала (ликвора, пунктата, экссудата, отделяемого свищей, мочи и др.) из предполагаемого очага туберкулеза на кислотоустойчивые микобактерии методами микроскопии и молекулярно-генетическое исследование для детекции ДНК МБТ.

Алгоритм этиологической диагностики противотуберкулезной службы (ПТС) должен включать:

- микроскопия (минимум из 2-х проб) и посев мокроты на жидкие питательные среды (из 2-х проб) для выявления микобактерий, молекулярно-генетическое исследование с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, идентификация культуры, выросшей на питательных средах, определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

- при подозрении на туберкулез внелегочной локализации микроскопия и посев иного диагностического материала (ликвора, экссудата, отделяемого из свища, асцитической жидкости, мочи и др.) при каждом заборе до установления диагноза на жидкие питательные среды для выявления микобактерий, молекулярно-генетическое исследование с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, идентификация культуры микобактерий, выросшей на питательных средах, определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

2. Лечение туберкулеза у ЛЖВ.

Химиотерапия туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в максимально ранние сроки после установления диагноза. Эмпирическое назначение противотуберкулезных препаратов при подозрении на туберкулёз у больных ВИЧ-инфекции оправдано в случае тяжелого состояния пациента.

Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: I - при лекарственной чувствительности, II - при монорезистентности к H или полирезистентности, III-при эмпирическом назначении противотуберкулезной терапии, IV - при МЛУ, V - при ШЛУ.

Более подробная информация о диагностике и лечении туберкулеза у ЛЖВ представлена в Приказе № 951 МЗ РФ от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2014 г.).

Микобактериоз (МАС-инфекция) у больных ВИЧ-инфекцией.

Наиболее частой этиологической причиной микобактериозов является *Mycobacterium aviumintracellulare* (другое название — *Mycobacterium avium complex*, МАС). По частоте вызываемых инфекций этот вид далеко опережает все остальные нетуберкулезные микобактерии, вызывая заболевания у ВИЧ-инфицированных более чем в 95% наблюдений. МАС-инфекция является истинно оппортунистическим СПИД-индикаторным заболеванием и развивается при тяжелом иммунодефиците (наиболее часто при количестве CD4+лимфоцитов менее 50 клеток/мкл). Лечение и наблюдение больных ВИЧ-инфекцией с микобактериозом осуществляется врачом-инфекционистом.

1. Диагностика микобактериоза у ЛЖВ.

Диагноз микобактериоза устанавливается при наличии определенных клинических и микробиологических критериев.

К клиническим критериям микобактериоза относят:

- наличие клинических и лабораторных симптомов МАК-инфекции (респираторная симптоматика, болевой абдоминальный синдром, кишечная диспепсия, анемия, цитопения);
- наличие изменений в легких, внутригрудных и мезентеральных лимфатических узлах при лучевом исследовании.

К микробиологическим критериям микобактериоза относят:

- два и более положительных посева мокроты на НТМБ из разных проб;
- один положительный посев на НТМБ из БАЛ или из стерильной в норме биологической жидкости/ткани (ликвор, операционно-биопсийный материал, синовиальная жидкость);
- гистопатологические изменения в ткани, характерные для микобактериоза при положительном посеве ткани на НТМБ.

Обнаружение микобактерий в кале, мокроте или бронхоальвеолярном лаваже при отсутствии клинической симптоматики может свидетельствовать только о колонизации слизистых. Терапию в таких случаях назначать не целесообразно.

2. Лечение микобактериоза (МАС-инфекции) у ЛЖВ.

Лечение микобактериоза длительное, поликомпонентное и состоит из комбинации антибиотиков и противотуберкулезных препаратов. Спектр противотуберкулезных препаратов для лечения микобактериозов ограничен из-за природной устойчивости нетуберкулезных микобактерий к большинству из них. Наиболее эффективной группой антибактериальных препаратов в отношении подавления популяции МАС являются макролиды (кларитромицин или азитромицин). На территории РФ у азитромицина не зарегистрированы показания к медицинскому применению в отношении лечения нетуберкулезного микобактериоза.

Эмпирическая терапия МАС-инфекции включает кларитромицин (AI) в сочетании с этамбутолом (AI) и рифабутином (CI). Продолжительность терапии, должна составлять не менее 12 месяцев (AII). Курс лечения МАС-инфекции состоит из 2 фаз /этапов: индукционной терапии и поддерживающей терапии.

Критерии прекращения терапии:

- отсутствие клинических признаков прогрессирования МАС-инфекции;
- количество CD4+лимфоцитов более 100 клеток/мл на фоне АРВТ в течение 6 месяцев.

При непереносимости кларитромицина или серьезных лекарственных взаимодействиях его с антиретровирусными препаратами можно назначать азитромицин (по решению ВК), который меньше влияет на систему цитохрома P450 (табл. 1).

Таблица 1

Лечение МАС-инфекции у взрослых больных ВИЧ-инфекцией

Индукционная терапия (ИТ) Схема выбора ИТ	Длительность ИТ не менее 2 месяцев. Кларитромицин (500 мг x 2 раза в сутки) + этамбутол (15-20 мг/кг 1 раз в сутки) + рифабутин (5 мг/кг 1 раз в сутки)
Резервная схема ИТ	Азитромицин (500 мг 1 раз в сутки) + этамбутол (15-20 мг/кг 1 раз в день) + рифабутин (5 мг/кг 1 раз в сутки)
Поддерживающая терапия	Как для основного режима, но без рифабутина. Отменить при количестве CD4+лимфоцитов более 100 клеток в течение более 6 месяцев.

При тяжелой генерализованной МАС-инфекции оправдано назначение четвертого препарата (аминогликозида или респираторного фторхинолона) к основной схеме лечения (CIII). В качестве резервных препаратов применяют: амикацин (15 мг/кг/сут в/м или в/в), фторхинолоны (левофлоксацин 500-1000 мг внутрь 1 раз в сутки или мокифлоксацин 400 мг в сутки).

Пневмоцистная пневмония

Возбудитель *Pneumocystis jiroveci* (прежнее название *Pneumocystis carinii*).

Основной клинический синдром – поражение легких с явлениями дыхательной недостаточности различной степени выраженности.

Диагностика. Диагноз основывается на клинической картине заболевания (длительный период нарастающей одышки с развитием выраженных нарушений дыхания), рентгенологических данных (интерстициальная пневмония) и результатов лабораторных исследований (наличие ДНК *Pneumocystis jiroveci*, в БАЛЖ и биоптатах бронхов, обнаружение цист возбудителя в мокроте или БАЛЖ). Однако в связи возможностью развития пневмоторакса в разгаре болезни диагностические процедуры проводить не рекомендуется. Диагностическое значение имеют повышение активности ЛДГ, снижение PO_2 крови, высокие показатели СОЭ.. При подозрении на пневмоцистную пневмонию лечение следует начинать немедленно. Существенное улучшение клинического состояния больного на фоне этиотропной терапии бисептолом – важный диагностический критерий пневмоцистной этиологии легочной патологии.

Лечение. Проводится в условиях стационара. Схемы медикаментозного лечения:

ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) назначают из расчета по триметоприму 15-20 мг/кг в сутки каждые 8 часов (по 4 таблетки или ампулы ТМП-СМК 80/400 (бисептол-480) 3- 4 раза в сутки) перорально или в/в капельно в течение 21 дня.
или ТМП-СМК 160/800 (бисептол-960) по 3 таблетки 3 раза в сутки

Альтернативные режимы при легком течении заболевания

ТМП-СМК 160/800 (бисептол-960) по 2 таблетки 3 раза в сутки (при массе тела больного 70 кг)

дапсон 100 мг в сутки внутрь + триметоприм 5 мг/кг 3 раза в сутки перорально в течение 21 дня;

клиндамицин 600-900 мг каждые 6-8 ч в/в капельно или 300–450 мг каждые 6 ч внутрь + примахин 15-30 мг в сутки внутрь в течение 21 дня.

При среднетяжелом и тяжелом течении пневмонии ($pO_2 < 70$ мм рт. ст.) показано назначение кортикостероидов: преднизолон 1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5-10 дней или 40 мг 2 р/сут 5 дней, затем по 40 мг 1 раз в сутки 5 дней, далее по 20 мг/сут до конца курса лечения продолжительностью 21 день.

У больных с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов менее 50 кл/мкл при наличии ДНК ЦМВ в крови в связи с высокой вероятностью развития манифестной ЦМВ-инфекции возможно сокращение продолжительности введения глюкокортикоидов на фоне выраженного эффекта проводимой этиотропной терапии.

Поддерживающая терапия (химиопрофилактика рецидивов)

ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) в дозе 80/400 мг (бисептол-480) по 1-2 таблетки 1 раз в сутки или 160/800 (бисептол-960) по 1 таблетке 1 раз в сутки ежедневно

или 160/800 (бисептол-960) по 1 таблетке 1 раз в сутки 3 раза неделю.

или дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь ежедневно;

Вторичную профилактику пневмоцистной пневмонии прекращают при повышении количества $CD4^+$ -лимфоцитов на фоне АРВТ выше 200 кл/мкл в течение 3 месяцев .

Токсоплазмоз

Возбудитель *Toxoplasma gondii* обнаруживаются у подавляющего большинства здоровых людей. В большинстве случаев клинические формы токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией развиваются при количестве $CD4^+$ лимфоцитов менее 100 кл/мкл, реже от 100 до 200 кл/мкл. Основная форма заболевания – церебральный токсоплазмоз, который является самой частой причиной поражения головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией. Токсоплазмоз может протекать с поражением глаз (хориоретинит), легких, миокарда, лимфатических узлов, костного мозга, печени при

генерализованном процессе.

Наличие очаговой неврологической симптоматики в сочетании с признаками энцефалопатии и симптомами интоксикации, у ряда пациентов – с эпилептическими приступами, выраженной заторможенностью, сонливостью с наибольшей вероятностью свидетельствует о наличии токсоплазмоза головного мозга.

В СМЖ более чем у половины больных изменений не регистрируют, у остальных – чаще двузначный цитоз, лимфоцитарный состав, у 75% - повышение белка до 2 г/л.

Диагностика. Диагноз основывается на клинических симптомах (признаки церебральной патологии), данных МРТ головного мозга (наличие очагов в головном мозге округлой формы с перифокальным отеком (накопление контраста по периферии), результатах лабораторных исследований (наличие ДНК *T. gondii* (чувствительность 30-40%, специфичность 100%), наличие в крови специфических Ig G в высоких и средних титрах, . Ig M антител, выявление Ig G к токсоплазме в СМЖ), отчетливой положительной динамике состояния больного на фоне проведения этиотропной терапии бисептолом или фансидаром.

При наличии у больного клинических признаков поражения ЦНС следует незамедлительно начать этиотропную терапию токсоплазмоза, как наиболее вероятной причины церебральной патологии у больных ВИЧ-инфекцией. В дальнейшем диагноз подтверждается инструментальными и лабораторными исследованиями.

.

Лечение

Проводится в условиях стационара. Схемы медикаментозного лечения:

пириметамин 200 мг однократно в 1-й день, далее 50 мг/сут внутрь (при массе тела менее 60 кг) или 75 мг в день внутрь (при массе тела 60 кг и более)+ лейковорин 10–20 мг в день внутрь + сульфадiazин 1000 мг/сут внутрь (при массе тела менее 60 кг) или 1500 мг/сут (при массе тела 60 кг и более) в течение не менее 6 недель;

или фансидар (пириметамин 25 мг/сульфадоксин 500мг) из расчета 200 мг пириметамина (8 таблеток однократно) в 1-й день, затем 50-75 мг в сутки внутрь или в/в + лейковорин 10–20 мг в сутки внутрь в течение не менее 6 недель.

или ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) назначают из расчета по триметоприму 5 мг/кг/сут внутривенно или внутрь 2 раза в сутки (ТМП-СМК 80/400 (бисептол-480) по 4 таблетки или ампулы (при массе тела 60 кг) 2 раза в сутки в течение не менее 6 недель.

-

-

Поддерживающая терапия (для профилактики рецидивов заболевания).

пириметамин 25–50 мг в сутки внутрь + сульфадiazин 2-4 г/сут внутрь (разделить на 2-4 приема) + лейковорин 10–20 мг в день внутрь

или триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП-СМК 80/400 (бисептол-480) по 2 таблетки 2 раза в сутки

Вторичную профилактику прекращают при увеличении количества CD4+-лимфоцитов более 200 кл/мкл, сохраняющегося в течение не менее 6 месяцев (если на МРТ нет изменений или нет очагов с контрастным усилением)

Кандидозная инфекция

Возбудители *Candida albicans* (в большинстве случаев), *Candida crusei*, *Candida glabrata*

Кандидоз - наиболее раннее проявление вторичных поражений у больных ВИЧ-инфекцией, когда параметры иммунитета только начинают снижаться. При этом развиваются поверхностные

поражения (кожа и ее придатки, слизистые оболочки полости рта или гениталий).
Кандидозное поражение пищевода – наиболее ранний признак выраженного иммунодефицита. Возможно развитие грибковой пневмонии, бронхита, менингоэнцефалита
Кандидоз полости рта и глотки диагностируют по клинической картине. Диагноз подтверждают при микроскопическим исследованием материала, полученного с помощью соскоба с пораженных участков. кандидоза При других локализациях диагноз устанавливают на основе гистологического исследования биоптатов, наличия в биологических материалах ДНК грибов рода *Candida* в высокой концентрации

Лечение

Кандидозный стоматит

Основные режимы:

- **флуконазол 100 мг внутрь 1 раз в день**

Альтернативные режимы:

- **нистатин 500 000 ЕД 5 раз в день внутрь**
- **кетоконазол 200 мг/день внутрь**

При неэффективности основной и альтернативной схем:

- **итраконазол 100 мг в день в виде суспензии для приема внутрь**
- **амфотерицин В 0,3–0,5 мг/кг/день в/в капельно**

Лекарственную терапию проводят до исчезновения клинических симптомов кандидоза (обычно в течение 10–14 дней).

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции при рецидивах кандидозного стоматита, после излечения острого эпизода проводят поддерживающую терапию (обычно в течение 10–14 дней).

Основной режим:

- **флуконазол 100 мг внутрь 1 раз в день или 200 мг/день 3 раза в неделю**

Альтернативные режимы:

- **итраконазол 200 мг/день в таблетках или 100 мг в день в виде суспензии для приема внутрь**

кетоконазол 200 мг/день внутрь

нистатин 500 000 ЕД 5 раз в день внутрь

Лечение кандидозного вульвовагинита

Основной режим:

- **миконазол – вагинальные свечи по 200 мг в течение 3 дней или 2% крем в течение 7 дней**
- **клотримазол – крем (1 %) в течение 7–14 дней или таблетки 100 мг/день внутрь в течение 7 дней, или 100 мг 2 раза в день – 3 дня, или 500 мг/день однократно**
- **флуконазол 150 мг/день однократно**

Альтернативные режимы:

- **кетоконазол 200 мг/день или 2 раза в день внутрь 5–7 дней, или 200 мг 2 раза в день внутрь 3 дня**
- **флуконазол 100 мг/день внутрь 1 раз в день**

Больным на поздних стадиях ВИЧ-инфекции может потребоваться поддерживающая терапия:

- кетоконазол 100 мг внутрь ежедневно
- флуконазол 50-100 мг в день внутрь или 200 мг 1 раз в неделю.

Лечение кандидозного эзофагита, бронхита, пневмонии

Основной режим:

- флуконазол 200–800 мг/день внутрь в течение 14-21 дня

Альтернативные режимы:

- кетоконазол 200 мг/день внутрь
- итраконазол 100–200 мг 2 раза в день в таблетках или 100–200 мг в день в виде суспензии для приема внутрь
- амфотерицин В в дозе 0,3-0,5 мг/кг/день в/в капельно в течение 5–7 дней, затем флуконазол в вышеупомянутой дозировке.

Лечение проводят до исчезновения клинической симптоматики и эндоскопической картины кандидоза, исчезновения вегетативных форм гриба в биоптате или соскобах, взятых со слизистой пищевода, но не менее 14 дней. При невозможности проведения контрольной эндоскопии – не менее 21 дня. У больных с нарушением глотания проводят парентеральное введение препаратов. Курс лечения бронхита и пневмонии – не менее 21 дня.

Поддерживающую терапию проводят в течение 2-3 недель:

Основной режим:

- флуконазол 100–200 мг/день внутрь

Альтернативные режимы:

- кетоконазол 200 мг/день внутрь
- итраконазол 200 мг/день в таблетках или 100 мг в день в виде суспензии для приема внутрь

Лечение генерализованного кандидоза, кандидозного менингита

Основной режим:

- амфотерицин В 0,7 мг/кг/день в/в капельно в течение 14 дней, затем флуконазол 400 мг/день внутрь в течение 8–10 недель

Альтернативные режимы:

- флуконазол 400-800 мг/день внутрь – 6–10 недель
- итраконазол 200 мг 3 раза в день внутрь 3 дня, затем 200 мг 2 раза в день внутрь 6–10 недель
- амфотерицин В 0,7 мг/кг/день в/в капельно в течение 14 дней
- амфотерицин В липосомальный 4 мг/кг/день в/в капельно в течение 14 дней.

Поддерживающая терапия

Основной режим:

- флуконазол 200 мг/день внутрь

Альтернативные режимы:

- амфотерицин В по 0,6–1 мг/кг 1-3 раза в неделю
- флуконазол – возможно увеличение дозы до 400 мг/день внутрь
- итраконазол по 200 мг 2 раза в день внутрь.

Криптококкоз

Криптококкоз чаще протекает в форме менингита (менингоэнцефалита), реже развиваются пневмония и генерализованная инфекция. Криптококковая пневмония развивается приблизительно у 50% больных ВИЧ-инфекцией с криптококковым менингитом. Криптококковая инфекция наряду с туберкулезом - самые частые причина менингита у больных ВИЧ-инфекцией. У большинства заболевших число CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл.

Диагноз основывается на клинической картине заболевания (менингит), данные состава СМЖ, рентгенографии легких, наличия возбудителя (при микроскопии), антигена криптококка, ДНК *Cryptococcus neoformans* в ликворе или БАЛЖ.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение криптококковой инфекции без развития менингита
(поражение легких, диссеминированная инфекция, наличие антигена криптококка в крови)

Основной режим:

- флуконазол 200 мг/день внутрь

Альтернативный режим:

- итраконазол 200 мг 2 раза в день внутрь

Поддерживающая терапия проводится до повышения числа CD4+ лимфоцитов выше 100-200 в 1 мкл в течение 6 месяцев:

Основной режим:

- флуконазол 200 мг/день внутрь

Альтернативные режимы:

- амфотерицин В 0,6-1 мг/кг еженедельно или 1 раз в 2 недели или
- итраконазол 200 мг/день внутрь.

Лечение криптококкового менингита

Основной режим:

- амфотерицин В по 0,7-1,0 мг/кг/день в/в капельно в течение 14 дней, затем флуконазол 400 мг/день внутрь в течение 8-10 недель, далее 200 мг 1 раз в день.

Альтернативные режимы:

- флуконазол 400-800 мг в день внутрь – 6-10 недель
- итраконазол по 200 мг 3 раза в день внутрь 3 дня, затем 200 мг 2 раза в день внутрь – 6-10 недель
- амфотерицин В липосомальный 4 мг/кг/день в/в капельно в течение 14 дней, далее флуконазол 400 мг/сут 8 недель, далее 200 мг в день.

Сочетание амфотерицина В (флуконазола, амфотерицина В липосомального) с флуцитозином (25 мг/кг 4 раза в день в течение 10-14 дней) уменьшает частоту рецидивов криптококкового менингита и ускоряет стерилизацию СМЖ.

Проведение этиотропной терапии криптококкового менингита (менингоэнцефалита) необходимо сочетать с терапией, препятствующей развитию отека головного мозга.

Поддерживающая терапия

Основной режим:

- флуконазол 200 мг/день внутрь

Альтернативные режимы:

- амфотерицин В по 0,6-1 мг/кг 1-3 раза в неделю
- флуконазол – возможно увеличение дозы до 400 мг/день внутрь
- итраконазол по 200 мг 2 раза в день внутрь.

Поддерживающая терапия проводится до повышения числа CD4+ лимфоцитов выше 100-200 в 1 мкл в течение 6 месяцев.

Герпетические инфекции

Герпесвирусы объединены в семейство *Herpesviridae*, включающее в себя 8 представителей, патогенных для человека: *Herpes simplex* type 1 (вирус простого герпеса 1 типа, ВПГ-1), *Herpes simplex* Type 2 (вирус простого герпеса 2 типа, ВПГ-2), *Varicella zoster virus*, Human herpes virus type 3 (вирус ветряной оспы, ВВЗ), Epstein-Barr virus, Human herpes virus type 4 (вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ), Cytomegalovirus, Human herpes virus type 5 (цитомегаловирус, ЦМВ), Human herpes virus type 6 (вирус герпеса человека 6 типа, ВГЧ-6), Human herpes virus type 7 (вирус герпеса человека 7 типа, ВГЧ-7), Human herpes virus type 8, Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (вирус герпеса человека 8 типа, герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, ВГЧ-8).

Заболевания, вызываемые вирусами простого герпеса 1 и 2 типов.

Поражение кожи и слизистых являются наиболее частыми клиническими проявлениями ВПГ-1-инфекции, при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл высыпания более длительны и глубоки, часто развиваются везикуло-эрозивный или язвенно-некротический стоматит, гингивостоматит. ВПГ-1 - причина офтальмогерпеса, протекающего в форме кератита или кератоиридоциклита, реже – увеита. В 3–10% случаев причиной поражения пищевода является ВПГ-1. Характерны выраженные дисфагия, одинофагия, четко очерченные мелкие множественные язвенные дефекты в проксимальном отделе пищевода. Герпетическую пневмонию диагностируют в 2 – 5% случаев поражения легких у больных на стадии СПИДа. Частота герпетического энцефалита среди поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции составляет 1–3%. Заболевание нередко протекает атипично и вариабельно: подострое начало, медленная прогрессия с появления головной боли, слабости, сонливости, нарастанием менингеальных симптомов. Отмечают очаговые нарушения, локальные эпилепсии, постепенное изменение личности. В спинномозговой жидкости - умеренное повышение белка (0.3–2.5 г/л), лимфоцитарный плеоцитоз (20-300 кл.).

Герпетическая инфекция, протекающая с поражением внутренних органов и/или ЦНС, является СПИД-индикаторным заболеванием и служит основанием для постановки стадии вторичных заболеваний, 4В (СПИД).

Основной клинической формой ВПГ-2 – инфекции является генитальный герпес. С ВПГ-2 связана патология урогенитального тракта (уретрит, цистит, цервицит, вагинит, эндометрит), перианальные поражения (перианальные язвы и трещины), проктит, асептический менингит, радикуломиелопатия, миелит. Генитальный герпес у ВИЧ-инфицированной беременной женщины может быть причиной неонатального герпеса у ребенка.

Диагностика. Клинические формы заболеваний, требующие лабораторного подтверждения диагноза:

- дифференциальный диагноз зостриформного простого герпеса с опоясывающим лишаем контактным дерматитом;
- обширные кожные поражения (до 10% случаев при подозрении на опоясывающий лишай выявляют в содержимом везикул не ВВЗ, а ВПГ);
- атипичная форма заболевания: отсутствие болей, ограниченная область поражения (например, крестцовая область), отсутствие везикул, веррукозные узелки.
- поражение ЦНС (энцефалит, миелит);
- висцеральные поражения (бронхит, пневмония, эзофагит, гастрит, гепатит);
- глазная патология (увеит, кератит, ретинит, ретинальный некроз);
- активная инфекция у беременных (выявление бессимптомного носительства ВПГ);
- врожденная инфекция.

Серологическая диагностика мало информативна.

Подтверждением герпетической природы заболевания является выявление ДНК ВПГ-1,2. Лабораторному исследованию на наличие ДНК ВПГ (ПЦР) подвергают биоматериалы в зависимости от локализации поражения, а также содержимое афт, везикул, язвенных

дефектов на коже, БАЛЖ, биопсийный материал, ликвор. Исследование крови на наличие ДНК ВПГ у взрослых больных нецелесообразно.

Лечение первичной ВПГ-инфекции

Легкое или средней степени тяжести течение:

Ацикловир 400 мг 3 раза в день внутрь;

Фамцикловир 500 мг 2 - 3 раза в день внутрь;

Валацикловир 1 г 2 раза в день внутрь.

Длительность приема препаратов 7 – 14 дней.

Тяжелое течение:

Ацикловир 5 – 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов не менее 7 – 10 дней.

Ацикловир 5 - 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов до начала регресса поражений, далее терапию продолжить ацикловиром внутрь 400 мг 3 – 5 раз в день или фамцикловиром 500 мг 2 раза в день или валацикловиром 1 г 2 раза в день до полного излечения поражений.

Лечение рецидивов герпетической инфекции.

Ацикловир 400 мг 3 раза в день внутрь;

Фамцикловир 500 мг 2 раза в день внутрь;

Валацикловир 1 г 2 раза в день внутрь.

Длительность приема препаратов от 5 до 10 дней.

Профилактика рецидивов ВПГ- инфекции.

Проводится, если у пациента наблюдают 6 и более эпизодов герпетической инфекции в течение 1 года. Возможно применение следующих схем:

Ацикловир по 400 мг 2 раза в день внутрь;

Фамцикловир 250 мг 2 раза в день внутрь;

Валацикловир 0,5 – 1 г 1 раз в день внутрь.

Длительность курса составляет 12 месяцев.

Генитальный герпес беременных. Начиная со 2-го триместра беременности, назначают ацикловир, после 22 недели беременности возможно применение валацикловира в лечебных дозах.

Герпетический кератит

Поверхностная форма. **Местно: 3% мазь ацикловира 2 раза в день с интервалом**

12 часов в сочетании с офтальмовероном (глазные капли) по 1- 2 капли 4 раза в день.

Глубокая форма. **Местно: 3% мазь ацикловира 2 раза в день с интервалом 12 часов в сочетании с приемом внутрь ацикловира (400 мг 3 раза в день), фамцикловира (500 мг 3 раза в день) или валацикловира (1 г 2 раза в день).**

Длительность терапии 14 - 21 день.

ВПГ-инфекция с поражением внутренних органов
(пневмония, эзофагит, гепатит).

Ацикловир 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов в течение 14 - 21 дня;

Ацикловир 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов в течение 2 - 7 дней или до момента клинического улучшения, далее переход на терапию валацикловиrom в дозе 1 г 2 раза в день. Общая длительность терапии не менее 10 дней, далее терапия продолжается приемом внутрь фамцикловира, ацикловира, валацикловира.

ВПГ-инфекция с поражением головного мозга (энцефалит).

Ацикловир 10 - 15 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов в течение 14 - 21 дня.

Инфекция, вызванная вирусом *varicella zoster*

Опоясывающий лишай свидетельствует об усилении иммуносупрессии и переходе латентной стадии ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний 4А. Рецидивирующий опоясывающий лишай является одним из критериев стадии вторичных заболеваний 4Б. У больных ВИЧ-инфекцией отмечают более тяжелое течение заболевания: интенсивные высыпания в районе дерматома, обширные, более глубокие и длительные поражения кожи с образованием резидуальных рубцов; нередкий болевой синдром, частые рецидивы, висцеральную патологию (пневмонию, гепатит) и поражение ЦНС. Наличие ВИЧ-инфекции повышает вероятность развития неврологических осложнений ВВЗ-этиологии (невриты лицевого, тройничного нервов, глазной ветви тройничного нерва, поражение глаза, асептический менингит, энцефалит, очаговые поражения головного мозга, поперечный миелит, параличи черепных нервов, радикулиты и геморрагический инсульт). Патология ЦНС ВВЗ-этиологии чаще всего имеет характер энцефалита – многоочагового преимущественно в белом веществе поражения.

Для ВВЗ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных характерно поражение органов зрения (кератит в сочетании с иридоциклитом, увеоретинит, острый ретинальный некроз, неврит зрительного нерва), в большинстве случаев – при снижении количества CD4-клеток <100/мкл, дерматомном поражении кожи лица и некрозе сетчатки. Больным требуется немедленный офтальмологический осмотр и срочная терапия ацикловиром в высокой дозе, лучше в сочетании с ганцикловиром. Другим острым осложнением, развивающимся при любом количестве CD4-клеток, является острый некроз сетчатки с периферическим некротическим ретинитом и витреитом с высоким риском потери зрения вследствие отслойки сетчатки.

Диагностика. Диагноз опоясывающего лишая устанавливается на основании типичного внешнего вида высыпаний. При наличии сомнений диагноз подтверждают обнаружением ДНК возбудителя в содержимом везикул, мазках или биоптатах высыпаний.

При интерпритации результатов исследования ликвора следует помнить, что мононуклеарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и положительный результат ПЦР на вирус *varicella zoster* могут также наблюдаться при неосложненном течении опоясывающего лишая.

Лечение первичной инфекции (ветряной оспы)

Ацикловир 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов 7-10 дней до нормализации температуры, далее валацикловир 1 г 3 раза в день или фамцикловир 500 мг 3 раза в день.

Лечение опоясывающего лишая (кожной формы инфекции).

Основные терапевтические режимы:

Фамцикловир 500 мг 3 раза в день внутрь;

Валацикловир 1 г 3 раза в день внутрь

Альтернативный режим:

Ацикловир 800 мг 5 раз в день внутрь.

Длительность терапии 7-10 дней или не менее 5 дней от момента последний высыпаний

Комментарии. Лечение следует начинать в течение первых 4-х дней появления высыпаний или в период новых высыпаний. Назначение препарата в ранние сроки заболевания облегчает его течение и снижает частоту развития осложнений (постгерпетической невралгии тройничного нерва). Некоторые авторы рекомендуют применение кортикостероидных гормонов. Поддерживающая терапия не проводится.

Диссеминированное поражение кожи, поражение внутренних органов:

Ацикловир 10-15 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов не менее 7 – 10 дней.

Поражение органов зрения ВВЗ

(кератит в сочетании с иридоциклитом, ретинит, острый ретинальный некроз
неврит зрительного нерва)

Ацикловир 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 часов не менее 14 - 21 день

Комментарии. При наличии некрозов сетчатки и количестве CD4+-лимфоцитов менее 100 кл. в 1 мкл лечение проводят Ганцикловиром (5 мг/кг 2 раза в день в/в капельно 21 день) в сочетании с противогерпетическими препаратами. При количестве CD4+-лимфоцитов более 100 кл. в 1 мкл назначается ацикловир для внутривенного введения.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)

Манифестная ЦМВИ занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией.

Для ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией характерно постепенное в течение нескольких недель развитие заболевания, появление симптомов-предвестников в виде длительной волнообразной лихорадки неправильного типа с подъемами температуры тела до 39-40°C. Заболевание носит генерализованный характер с развитием пневмонии, эзофагита, колита, ретинита, поражения надпочечников, полирадикулопатии, энцефаловентрикулита. Возможно поражение поджелудочной железы, сердца, почек, костного мозга. У больных ВИЧ-инфекцией, имеющих в анамнезе ЦМВ-ретинит, при повышении на фоне АРВТ количества CD₄-лимфоцитов в крови более 100 – 150 кл/мкл возможно через 4 – 12 недель от начала терапии развитие увеита.

Диагностика. Клиническая диагностика затруднена. Следует обращать внимание на снижение зрения, появление плавающих точек, сетки перед взором (ретинит); сильный приступообразный кашель при умеренной одышке (пневмония), высокая степень выраженности симптомов эзофагита, сильный абдоминальный болевой синдром при колите или энтероколите, развитие грубых нейрокогнитивных расстройств (энцефаловентрикулит), наличие болей, нарушения различных видов чувствительности в дистальных отделах нижних конечностях, учащенного мочеиспускания (полирадикулопатия). Связь данных симптомов с ЦМВИ особенно вероятна в случае снижения количества CD₄-лимфоцитов в крови ниже 100 – 50 кл/мкл.

Важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК ЦМВ в концентрации более 2,0 Ig ДНК ЦМВ в 10⁵ лейкоцитах периферической крови или при наличии ДНК ЦМВ в плазме в количестве > 10 000 копий/мл, выявление ДНК возбудителя в ликворе, в лаважной жидкости в количестве > 10 000 коп/мл, плевральной жидкости или в биоптатах пораженного органа.

Лечение ЦМВ-ретинита

Лечебный курс.

При поражении центральной зоны сетчатки:

Ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в день в/в капельно 14 – 21 день;

При поражении периферии сетчатки:

Валганцикловир 900 мг 2 раза в день внутрь 14 - 21 день или

Ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в день в/в капельно 14 – 21 день.

Поддерживающий курс (после окончания лечебного курса):

Основной режим

Валганцикловир 900 мг 1 раз в день внутрь.

Альтернативные режимы

Ганцикловир 5–6 мг/кг/день в/в капельно 5–7 дней в неделю

Поддерживающая терапия может быть прекращена на фоне АРВТ при повышении количества CD4+-лимфоцитов более 100 – 150 кл/мкл, сохраняющегося не менее 3 месяцев и отсутствии ДНК ЦМВ в крови.

При рецидиве заболевания назначается повторный терапевтический курс.

Лечение ЦМВ-поражения внутренних органов (пневмония, эзофагит, колит).

Лечебный курс:

Ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в день в/в капельно 21 - 28 дней или более длительный срок до исчезновения симптомов заболевания

Поддерживающий курс:

Основной режим

Валганцикловир 900 мг 1 раз в день внутрь.

Альтернативный режим

Ганцикловир 5–6 мг/кг/день в/в капельно 5–7 дней в неделю.

Поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) при поражении пищеварительного тракта может быть прекращена при отсутствии клинических симптомов заболевания, повышении количества CD4+-лимфоцитов более 100 кл в 1 мкл, сохраняющегося не менее 3 месяцев. Эффективность поддерживающей терапии при ЦМВ-пневмонии не ясна. Возможна поддерживающая терапия в течение месяца. Длительная поддерживающая терапия обычно не проводится до момента возникновения повторной пневмонии или развития поражений цитомегаловирусом других органов. Одновременно с лечением цитомегаловирусной инфекции целесообразно проводить терапию поражений легких другой этиологии (пневмоцистоза, бактериальной, грибковой инфекции), поскольку поражения легких часто обусловлены смешанной инфекцией.

Лечение ЦМВ-поражения нервной системы (энцефалит, миелит, полирадикулопатия)

Лечебный курс:

Ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в день в течение 21 - 42 дня и более до клинического улучшения состояния

Поддерживающий курс:

*Ганцикловир 5 мг/кг/день в/в капельно или
Валганцикловир 900 мг 1 раз в день внутрь.*

При отсутствии восстановления системы иммунитета поддерживающая терапия проводится пожизненно.

ЦМВ-увеит при восстановлении иммунной системы на фоне АРВТ.

Рекомендуется системное или периокулярное введение стероидов.

Превентивная терапия активной ЦМВИ во время беременности с целью профилактики вертикального заражения плода: НеоЦитотект 1 мл/кг/сут внутривенно 3 введения с интервалом в 2 – 3 недели.

Превентивная терапия активной ЦМВИ у новорожденных, детей младшего возраста для предупреждения развития манифестной формы заболевания: НеоЦитотект 1 мл/кг/сут внутривенно 6 введений с интервалом 2 дня под контролем наличия ДНК ЦМВ в крови.

При развитии у ребенка угрожающей жизни манифестной ЦМВИ показано применение ганцикловира. Для лечения детей с манифестной неонатальной ЦМВИ ганцикловир назначается в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 12 часов в течение 2 недель, далее при наличии начального эффекта терапии препарат применяется в дозе 10 мг/кг через день в течение 3 месяцев.

Заболевания, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр.

У больных ВИЧ-инфекцией инфекционный мононуклеоз наблюдается крайне редко, так как первичное инфицирование ВЭБ значительно опережает заражение ВИЧ. Клиническая диагностика инфекционного мононуклеоза не представляет сложностей, но при обращении за медицинской помощью человека с подобными симптомами требуется проведение дифференциальной диагностики между инфекционным мононуклеозом и острыми ВИЧ-инфекцией, ЦМВ-инфекцией, ВГЧ-6-инфекцией, ангиной, локализованной и токсической дифтерией, дебютом острого лейкоза, лимфомой и т.д.

Происхождение волосатой лейкоплакии тесно связано с высоким уровнем репликации вируса ВЭБ в клетках эпителия языка. Среди больных с волосатой лейкоплакией 98% больных имеют антитела к ВИЧ, т.е. поражение непосредственно указывает на ВИЧ-инфекцию, а также на ее прогрессию.

Половина всех ВИЧ-связанных не-ходженских лимфом ассоциируются с ВЭБ-инфекцией. Не-ходженские лимфомы диагностируют у 3–17% больных на поздних стадиях ВИЧ инфекции. С целью диагностики лимфомы ЦНС помимо иных исследований показан анализ ликвора на наличие ДНК ВЭБ с определением количества вируса.. Антиген или ДНК ВЭБ определяют в 28–78% биоптатах ткани лимфомы Беркита (В-клеточной неходженской лимфоме)

У больных ВИЧ-инфекцией ВЭБ может быть причиной патологии ЦНС, легких, ЖКТ.

Диагностика. Диагноз инфекционного мононуклеоза, как правило, устанавливают на основании клинических данных и характерной картины крови. При этом атипичные мононуклеары должны составлять не менее 10% и выявляться в двух анализах, взятых с интервалом 5-7 суток. Диагноз заболевания подтверждаю путем обнаружения специфических антител методами ИФА и НРИФ и наличием высокой концентрации ДНК ВЭБ в крови. С первых дней болезни в крови обнаруживают IgM-антитела к капсидному антигену (VCA), позже определяются IgM-антитела к раннему антигенному комплексу (EA) и в той же последовательности появляются IgG-антитела к этим антигенам, а также к нуклеарному антигену (NA).

Подтверждением ВЭБ-этиологии поражения органов является выявление высокой концентрации ДНК ВЭБ в соответствующих биологических жидкостях и тканях.

Лечение волосатой лейкоплакии языка (ВЭБ), других клинических форм ВЭБ-инфекции

Основные терапевтические режимы:

Фамцикловир 500 мг 3 раза в день внутрь;

Валацикловир 1 г 3 раза в день внутрь

Ацикловир 800 мг 5 раз в день внутрь.

Альтернативный режим:

Ганцикловир 5 мг/кг 2 р/сут (каждые 12 ч.) в/в капельно.

Валганцикловир 900 мг 2 раза в день

Длительность терапии 14 – 21 день

Заболевания, вызываемые герпесвирусом человека 6 типа

Описаны случаи энцефалита, энцефаломиелита, пневмонии, гепатита, ВГ-6 этиологии у больных ВИЧ-инфекцией.

Диагностика. Для этиологической расшифровки диагноза у взрослых пациентов перспективно определение (особенно, в количественном варианте) ДНК вируса в крови больного, ликворе, БАЛЖ или в биоптатах пораженных органов.

Лечение. При манифестных формах инфекции рекомендуется применение противогерпетических препаратов в высоких дозах или ганцикловира (валганцикловира).

Заболевания, вызываемые герпесвирусом человека 7 типа.

ВГЧ-7 ассоциирован с синдромом хронической усталости (миалгическим энцефаломиелитом), неспецифическим лихорадочным синдромом, фебрильной лихорадкой у детей, лимфопролиферативными заболеваниями.

При развитии синдрома хронической усталости заболевание начинается с повышения температуры тела до субфебрильных цифр, выраженной ночной потливостью. Отмечаются умеренные катаральные явления, генерализованная лимфаденопатия, с последующими психоневрологическими проявлениями: выраженная слабость, быстрая утомляемость, подавленность, нарушение сна, чувства равновесия. Больные с трудом выполняют обычную работу. Постепенно развивается хроническая слабость, приводящая к значительному снижению или потере трудоспособности. Сформулированы диагностические клинические критерии синдрома хронической усталости (большим (обязательные) и малые).

Для **диагностики** ВГЧ-7-инфекции решающее диагностическое значение имеет выявление ДНК возбудителя (возможно, с определением вирусной нагрузки) в крови больного, ликворе, биоптатах пораженного органа.

Лечение. При манифестных формах инфекции рекомендуется применение противогерпетических препаратов в высоких дозах или ганцикловира (валганцикловира).

Саркома Капоши

Саркому Капоши вызывает вирус герпеса человека 8 типа. У больных ВИЧ-инфекцией с заболеванием протекает тяжелее, с тенденцией к диссеминации, и быстрее прогрессирует по сравнению с эндемической формой заболевания у неинфицированных ВИЧ людей. Элементы СК на коже представляют собой синие или багровые папулы или узлы, нередко с лимфатическим отеком окружающих тканей. Кожа вокруг элемента становится желто-зеленой и напоминает «цветущую» гематому. В центре разросшейся опухоли часто формируется очаг некроза и изъязвление. Опухоль может легко кровоточить. Часто поражаются легкие, ЖКТ и лимфатические узлы.

До начала широкого применения АРВТ течение СК носило быстро прогрессирующий характер. Назначение больным АРВТ позволило достичь полной ремиссии у 80-90% пациентов.

Диагностика. Предварительный диагноз саркомы Капоши устанавливают на основании клинической картины и подтверждают гистологическим исследованием биоптата пораженного участка кожи, а также выявлением ДНК ВГЧ-8 в участках поражения.. Необходимо дифференцировать саркому Капоши и бациллярный ангиоматоз (*Bartonella spp.*).

Специфическая терапия. В связи с быстрой прогрессией СК у больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется системная терапия. Схемы полихимиотерапии назначает онколог.

Системное лечение показано:

- при поражении СК внутренних органов (легкие, ЖКТ и др.);
- при обширном и быстро прогрессирующем распространении опухоли на коже (>25 элементов);
- при наличии выраженных отеков;
- при отсутствии реакции на местное лечение.

■ Таблица 4. Системная терапия саркомы Капоши

Системное лечение	Комментарии
-------------------	-------------

Липосомальные антрациклины	Пегилированный липосомальный доксорубин (<i>Доксил</i> — 20 мг/м ² каждые 2–3 недели) и липосомальный даунорубин (<i>Даунозом</i> - 40 мг/м ² каждые 2 недели). Эти препараты превосходят стандартные схемы химиотерапии по эффективности и обладают меньшей токсичностью.
Схемы полихимиотерапии	Включают адриамицин, блеомицин + винкристин или винбластин; блеомицин + алкалоиды барвинка; винкристин или винбластин в качестве монотерапии. В настоящее время отдают предпочтение более современным препаратам (паклитаксель или антрациклины)
Проспидин (Prospidium Chloride)	100 мг в/м в течение 30 дней

Лечение больного ВИЧ-инфекцией и саркомой Капоши целесообразно начинать с назначения схемы АРВТ. Если через 3 месяца после начала АРВТ будет достигнут выраженный терапевтический эффект (старые элементы СК побледнеют и станут плоскими, исчезнет ореол «цветения» вокруг элемента, не будет отмечено появления новых элементов), то специфическую терапию СК можно не проводить. В случае недостаточного терапевтического эффекта пациенту следует назначить проспидин в дозе 0,1 г в сутки в/м в течение 30 дней.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое заболевание ЦНС, вызываемая вирусом полиомы типа JC, который инфицирует и разрушает продуцирующие миелин олигодендроциты у лиц с ослабленной иммунной защитой, в результате чего развивается множественная демиелинизация и соответствующая неврологическая картина.

Болезнь начинается постепенно с медленного прогрессирования неврологических нарушений в течение нескольких недель. Обычно ПМЛ развивается при числе CD4+ лимфоцитов менее 100 в мкл, но возможно ее развитие при большем количестве CD4+ лимфоцитов.

Основные клинические симптомы - изменения психического состояния - когнитивные нарушения (от легких нарушений концентрации внимания до деменции), а также снижение остроты зрения вплоть до полной слепоты, афазия, моно- и гемипарезы (наиболее часто), атаксия, эпилептиформные припадки и другие признаки очаговых поражений мозга. Головная боль, лихорадка, симптомы интоксикации в отличие от ЦМВ-энцефаловентрикулита, церебрального токсоплазмоза обычно отсутствуют. Болезнь прогрессирует на протяжении нескольких месяцев и заканчивается смертью больных.

При МРТ обычно определяют очаги повышенной интенсивности сигнала, которые почти всегда асимметричны. Очаги демиелинизации могут распространяться на большие участки белого вещества мозга. При исследовании СМЖ признаков воспаления не выявляется, общий уровень белка немного повышен примерно у 50% больных, возможен 2-значный цитоз. У всех больных с клинической картиной поражения ЦНС нужно исследовать СМЖ на наличие JC-вируса.

Лечение. Специфических препаратов для лечения ПМЛ пока не разработано, поэтому тактика лечения основана на достижении максимального подавления вирусной нагрузки ВИЧ. В настоящее время АРВТ остается основным методом лечения

Лимфомы

Среди лимфом (злокачественные новообразования лимфатической системы) выделяют болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и так называемые неходжкинские лимфомы (НХЛ), которые наиболее часто регистрируют у больных ВИЧ-инфекцией (в 200–600 раз чаще, чем среди основного населения). У больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях болезни НХЛ регистрируют в 3% случаев. Основную долю среди НХЛ (70–90% случаев) составляют В-клеточные лимфомы: диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности (40-60%) и лимфома Беркитта (30-40% случаев). У 1-3% больных ВИЧ-инфекцией и НХЛ

диагностируют первичную лимфому серозных оболочек или лимфому полостей тела. Развитие лимфом специалисты связывают с инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна-Барр и другими онкогенными вирусами (герпесвирусом человека 8 типа и вирусом SV40). Первичную лимфому ЦНС и иммунобластную лимфому в абсолютном большинстве случаев выявляют у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл. Однако лимфома Беркитта и лимфогранулематоз могут развиваться даже при отсутствии выраженного снижения числа CD4-лимфоцитов.

Основной клинический синдром при лимфомах - увеличение лимфоузлов, которые, как правило, плотные, неподвижные или малоподвижные, безболезненные при пальпации. У 60-80% больных выявляют лихорадку, ночные поты и потерю массы тела. Пациенты часто предъявляют жалобы на выраженную слабость, недомогание. Почти у 80% больных обнаруживают экстранодальные очаги лимфомы. Наиболее часто эти очаги находят в ЖКТ, печени и костном мозге. Наличие экстранодальных очагов может определять клиническую симптоматику болезни (боли в животе при гепатоспленомегалии, кровотечение или симптомы кишечной непроходимости при поражении кишечника, боль в костях при опухолевой инфильтрации костей и головная боль при поражении ЦНС).

Симптоматика при первичной лимфоме ЦНС проявляется, в основном, в виде неврологических нарушений, характер которых зависит от локализации неопластического процесса. Среди первых симптомов заболевания наиболее часто отмечают развитие эпилептических припадков, изменение личности, снижение концентрации внимания, появление очаговых неврологических нарушений. Характерна головная боль. Повышение температуры тела бывает редко. Т.к. заболевание почти всегда развивается у больных с количеством CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими вторичными поражениями ЦНС.

Диагноз лимфомы устанавливают на основании данных гистологического исследования и подтверждают результатами иммуногистохимического анализа. Дифференциальный диагноз лимфом наиболее часто проводят с туберкулезным процессом. Необходимо провести биопсию костного мозга или лимфоузла (шейного, подмышечного или пахового), но при этом следует взять удаленный лимфоузел целиком (пункционной биопсии лимфоузла недостаточно для получения отчетливого образца). При подозрении на первичную лимфому ЦНС необходимо как можно быстрее провести МРТ головы. Обнаружение единичного (в отличие от церебрального токсоплазмоза) объемного образования свидетельствует в пользу первичной лимфомы ЦНС. При наличии сомнений в диагнозе лимфомы целесообразно назначить пробное лечение токсоплазмоза. Если лечение токсоплазмоза в течение 2-3 недель не даст результатов, более вероятен диагноз первичной лимфомы ЦНС. Для исключения НХЛ (очаг в ЦНС может быть вторичным) необходимо провести рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, исследование глазного дна. При отсутствии повышения внутричерепного давления следует произвести люмбальную пункцию с исследованием СМЖ методом ПЦР на вирус Эпштейна—Барр, обнаружение которого свидетельствует в пользу диагноза первичной лимфомы ЦНС. Для окончательного подтверждения диагноза нужно провести стереотаксическую биопсию головного мозга с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала.

Лечение лимфом у больных ВИЧ-инфекцией проводит онколог с использованием схем системной химиотерапии. В качестве стандартных препаратов применяют СНОР: циклофосфамид, доксорубин, адриамицин, винкристин и преднизолон.

Стандартной схемой лечения первичной лимфомы ЦНС является лучевая терапия и кортикостероиды или метотрексат. Химиотерапию в сочетании с лучевой терапией и кортикостероидами, как правило, назначают пациентам с высоким количеством CD4-лимфоцитов. Для достижения максимально возможного восстановления системы иммунитета все больные с первичной лимфомой ЦНС должны получать ПРВТ.