

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ
И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

bionika-med.ru

2016

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:

**ФБУН Центральный НИИ 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
О.Н. Хохлова
А.В. Покровская
О.С. Ефремова
В.В. 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**

Е.Е. Воронин
Л.Ю. Афонина

ФГБУ НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова Минздрава России
И.А. Васильева**ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов**
В.Н. Зими́на

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	5		
Введение, источники информации	6		
Оценка силы и доказательности рекомендаций	7		
1. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции	7		
1.1. Установление факта инфицирования ВИЧ	7		
1.1.1. Эпидемиологические критерии диагностики ВИЧ-инфекции	7		
1.1.2. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции	8		
1.1.3. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции	8		
1.1.3.1. Обнаружение антител к ВИЧ	9		
1.1.3.2. Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала	10		
1.1.3.3. Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции	10		
1.2. Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции	10		
1.2.1. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции	10		
1.2.2. Характеристика стадий ВИЧ-инфекции	11		
1.2.3. Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции	12		
1.3. Определение случая СПИДа	12		
1.4. Состояния, связанные с ВИЧ-инфекцией, в МКБ-10	13		
2. Диспансерное наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией	14		
2.1. Обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции	15		
2.2. Плановые обследования при диспансерном наблюдении до назначения АРТ	16		
2.3. Диспансерное наблюдение при проведении АРТ	16		
3. Лечение больных ВИЧ-инфекцией	17		
3.1. Общие принципы лечения больных ВИЧ-инфекцией	17		
3.2. Антиретровирусная терапия (АРТ)	18		
3.2.1. Показания для начала АРТ у взрослых и подростков	18		
3.2.2. Действия при выявлении показаний к АРТ	19		
3.2.3. Антиретровирусные препараты	19		
3.2.4. Схемы АРТ (характеристика и принципы составления)	20		
3.2.4.1. Последовательность назначения схем АРТ	20		
3.2.4.2. Приоритетность выбора схем АРТ	20		
3.2.4.3. Антиретровирусные препараты и их сочетания, не рекомендуемые для проведения АРТ	20		
3.2.5. Оценка эффективности АРТ	21		
3.2.5.1. Критерии, используемые для оценки эффективности АРТ	21		
3.2.5.2. Ожидаемый эффект АРТ	21		
3.2.5.3. Факторы, способствующие неудаче АРТ	21		
3.2.5.4. Критерии неэффективности АРТ	21		
3.2.5.5. Действия при выявлении неэффективности АРТ	22		
3.2.6. АРТ первого ряда	22		
3.2.6.1. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ первого ряда	22		
3.2.7. Схемы АРТ, рекомендуемые особым группам пациентов	22		
3.2.7.1. Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией	23		
3.2.7.2. Женщины, у которых на фоне АРТ не исключены беременность и рождение ребенка	23		
3.2.7.3. Беременные	23		
3.2.7.4. Пациенты с исходно низким (< 50 клеток/мкл) количеством CD4 ⁺ -лимфоцитов	23		
3.2.7.5. Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, больные с риском сердечно-сосудистой патологии	23		
3.2.7.6. Пациенты с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами)	24		
3.2.7.7. Пациенты с ВИЧ-2	24		
3.2.7.8. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГВ, (В+D)	24		
3.2.7.9. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС	25		
3.2.7.10. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и циррозом печени	27		
3.2.7.11. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями почек	27		
3.2.7.12. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом	27		
3.2.8. Приемлемые схемы АРТ и режимы приема антиретровирусных препаратов	29		
3.2.9. Изменение схемы АРТ	30		
3.2.9.1. Изменение схемы АРТ при развитии непереносимости антиретровирусных препаратов	30		
3.2.9.2. Смена АРТ при недостаточной эффективности или потере эффективности ранее проводимого лечения	32		
3.2.9.3. Изменение схемы АРТ с целью ее оптимизации	34		
3.2.9.4. Прерывание АРТ	35		
3.2.10. Отражение наблюдения за пациентом в амбулаторной карте (истории болезни)	35		
4. Формирование приверженности больного ВИЧ-инфекцией к диспансерному наблюдению и лечению	36		
4.1. Определение приверженности к лечению	36		
4.2. Способы формирования приверженности к лечению	37		
4.3. Контроль приверженности к лечению	37		
5. Превентивная терапия (химиопрофилактика) и вакцинопрофилактика вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией	37		
5.1. Превентивная терапия (химиопрофилактика) пневмоцистной пневмонии	37		
5.2. Превентивная терапия (химиопрофилактика) токсоплазмоза головного мозга	38		
5.3. Превентивная терапия (химиопрофилактика) цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции)	38		
5.4. Профилактика инфекции, вызываемой вирусом <i>Varicella zoster</i> (ВВЗ)	38		
5.5. Химиопрофилактика туберкулеза	38		
5.5.1. Режимы химиопрофилактики туберкулеза	39		
5.6. Превентивная терапия (химиопрофилактика) микобактериоза (МАС-инфекции)	39		
6. Диагностика и лечение вторичных заболеваний	39		
6.1. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией	39		
6.1.1. Диагностика туберкулеза	39		
6.1.2. Лечение туберкулеза	40		
6.2. Микобактериоз (МАС-инфекция) у больных ВИЧ-инфекцией	40		

6.2.1. Диагностика МАС-инфекции	40	6.7.4.5. ЦМВ-увеит при восстановлении иммунной системы на фоне АРТ	47
6.2.2. Лечение МАС-инфекции	41	6.7.5. Заболевания, вызываемые герпесвирусом человека 6-го типа (ВГЧ-6)	48
6.3. Пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией	41	6.7.5.1. Диагностика заболеваний, вызываемых ВГЧ-6	48
6.3.1. Диагностика пневмоцистной пневмонии	41	6.7.5.2. Лечение заболеваний, вызываемых ВГЧ-6	48
6.3.2. Лечение пневмоцистной пневмонии	41	6.7.6. Заболевания, вызываемые герпесвирусом человека 7-го типа (ВГЧ-7)	48
6.4. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией	41	6.7.6.1. Диагностика заболеваний, вызываемых ВГЧ-7	48
6.4.1. Диагностика токсоплазмоза	41	6.7.6.2. Лечение заболеваний, вызываемых ВГЧ-7	48
6.4.2. Лечение токсоплазмоза	42	6.8. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) у больных ВИЧ-инфекцией	48
6.5. Кандидозная инфекция у больных ВИЧ-инфекцией	42	6.8.1. Диагностика ПМЛ	48
6.5.1. Диагностика кандидозной инфекции	42	6.8.2. Лечение ПМЛ	48
6.5.2. Лечение кандидозной инфекции	43	6.9. Саркома Капоши (СК) у больных ВИЧ-инфекцией	48
6.5.2.1. Лечение кандидозного стоматита, фарингита	43	6.9.1. Диагностика СК	49
6.5.2.2. Лечение кандидозного эзофагита, бронхита, пневмонии	43	6.9.2. Специфическая терапия СК	49
6.5.2.3. Лечение кандидозного вульвовагинита	43	6.10. Лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией	49
6.5.2.4. Лечение генерализованого кандидоза, кандидозного менингита	43	6.10.1. Диагностика первичной лимфомы головного мозга	50
6.6. Криптококкоз у больных ВИЧ-инфекцией	44	6.10.2. Лечение лимфом	50
6.6.1. Диагностика криптококкоза	44	7. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекций	50
6.6.2. Лечение криптококкоза	44	7.1. Постконтактная превентивная терапия (химиопрофилактика) ВИЧ-инфекции	50
6.6.2.1. Лечение криптококковой инфекции без развития менингита	44	7.1.1. Обследование потенциального источника заражения	51
6.7. Герпетические инфекции у больных ВИЧ-инфекцией	44	7.1.2. Диспансерное наблюдение за пострадавшим	51
6.7.1. Заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2)	44	7.1.2.1. Консультирование пострадавшего	51
6.7.1.1. Диагностика манифестных форм инфекций, вызываемых ВПГ-1 и ВПГ-2	45	7.1.2.2. Обследование пострадавшего	52
6.7.1.2. Лечение первичной ВПГ-инфекции	45	8. Основные индикаторы качества оказания медицинской помощи взрослым больным ВИЧ-инфекцией	53
6.7.2. Инфекция, вызываемая вирусом <i>Varicella zoster</i> (ВВЗ)	45	Приложение 1. Лист-вкладыш в амбулаторную карту «Развитие заболевания»	54
6.7.2.1. Диагностика опоясывающего лишая и генерализованных форм ВВЗ-инфекции	46	Приложение 2. Диагностика нарушений познавательной деятельности (нейрокогнитивных расстройств)	55
6.7.2.2. Лечение первичной инфекции (ветряной оспы)	46	Приложение 3. Форма мониторинга нежелательных явлений АРТ	56
6.7.2.3. Лечение опоясывающего лишая (кожной формы инфекции)	46	Приложение 4. Алгоритмы коррекции нежелательных явлений АРТ	58
6.7.3. Заболевания, вызываемые вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ)	46	Приложение 5. Скрининговое обследование для диагностики сопутствующих заболеваний	65
6.7.3.1. Диагностика заболеваний, вызываемых ВЭБ	46	Приложение 6. Соотношение массы тела и роста	66
6.7.4. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция)	47	Приложение 7. Применение липидоснижающих препаратов у больных ВИЧ-инфекцией	66
6.7.4.1. Диагностика ЦМВ-инфекции	47	Приложение 8. Рекомендации Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом по применению антиретровирусных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации	67
6.7.4.2. Лечение ЦМВ-ретинита	47		
6.7.4.3. Лечение ЦМВ-поражений внутренних органов (пневмонии, эзофагита, колита)	47		
6.7.4.4. Лечение ЦМВ-поражений нервной системы (энцефалита, миелита, полирадикулопатии)	47		

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ – аланинаминотрансфераза	EFV – эфавиренз
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ENF – энфувиртид
АРТ – антиретровирусная терапия	ETR – этравирин
ВГВ – вирус гепатита В	ETV – энтекавир
ВГС – вирус гепатита С	FPV – фосампренавир
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	FPV/r – фосампренавир, бустированный ритонавиром
ВПГ – вирус простого герпеса	FTC – эмтрицитабин
ГГТ – гамма-глутаминтрансфераза	IDV – индинавир
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	IDV/r – индинавир, бустированный ритонавиром
ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты	LPV/r – лопинавир/ритонавир – комбинированный препарат, в состав которого входят лопинавир и бустирующий его ритонавир
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем	MVC – маравирик
КФК – креатинфосфокиназа	NFV – нелфинавир
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	NVP – невирапин
МБТ – микобактерии туберкулеза	NVP/ZDV/3TC – невирапин/зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты
МКБ-10 – Международная классификация болезней, 10-й пересмотр	OBV – омбитасвир
ПегИФН – пегилированный интерферон	PTV – паритапревир
ПЦР – полимеразная цепная реакция	RAL – ралтегравир
РНК – рибонуклеиновая кислота	RBV – рибавирин
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита	RPV – рилпивирин
Ф-АЗТ – фосфазид	RPV/TDF/FTC – рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты
ХГВ – хронический гепатит В	RTV – ритонавир
ХГС – хронический гепатит С	SOF – софосбивир
ЦМВ – цитомегаловирус	SQV – саквинавир
ЩФ – щелочная фосфатаза	SQV/r – саквинавир, бустированный ритонавиром
АВС – абакавир	TDF – тенофовир
АВС/ZDV/3TC – абакавир/зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты	TDF/FTC – тенофовир/эмтрицитабин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты
АВС/3TC – абакавир/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты	TPV – типранавир
АТV – атазанавир	TPV/r – типранавир, бустированный ритонавиром
АТV/r – атазанавир, бустированный ритонавиром	TVP – телапревир
ВОС – боцепревир	ZDV – зидовудин
d4T – ставудин	ZDV/3TC – зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты
ddI – диданозин	3TC – ламивудин
DRV – дарунавир	
DRV/r – дарунавир, бустированный ритонавиром	
DSV – дасабувир	
DTG – долутегравир	

ВВЕДЕНИЕ, ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Данные рекомендации созданы на основе «Национальных рекомендаций по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол» (В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева, Т.Н. Ермак, В.Г. Канестри, В.И. Шахгильдян, Н.В. Козырина, Е.Е. Буравцова, Р.С. Нарсия, А.В. Покровская, О.С. Ефремова, В.В. Коннов, У.А. Куимова, А.А. Попова, О.Н. Хохлова, Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афонина, И.А. Васильева, В.Н. Зими́на)¹, которые в свою очередь основываются на следующих публикациях и методических документах:

1. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией Национального научного общества инфекционистов *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2011; 3 (приложение); 2012, 6 (приложение); 2013, 6 (приложение); 2014, 6 (приложение).
2. Афонина Л.Ю., Воронин Е.В., Фомин Ю.А., Козырина Н.В., Юрин О.Г., Покровский В.В. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (клинический протокол). *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2013; 3(приложение). 16 с.
3. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
4. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 186 с.
5. 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.
6. 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.
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Козырина Н.В., Коннов Д.С. 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): 67–82.
8. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В., Буравцова Е.В., Аляева М.Д. 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.
9. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. *ВИЧ-инфекция.* СПб., 2004. 696 с.
10. 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.
11. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. *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.
12. Покровский В.И., Покровский В.В., Юрин О.Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2001; (1): 7–10.
13. Покровский В.В., Юрин О.Г. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 1999; (2): 28–35.
14. Покровский В.В., Юрин О.Г., Суворова З.К., Буравцова Е.В., Деулина М.О. 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. 27 с.

При подготовке настоящего издания использованы также:

1. Российское общество фтизиатров. Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А., Марьяндышев А.О., Эргешев А.Э., Черноусова Л.Н., Зими́на В.Н., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Пантелеев А.М., Скорняков С.Н., Стаханов В.А., Викторова И.Б., Самойлова А.Г., Загдын З.М., Охтяркина В.В., Корнилова З.Х., Карпина Н.Л., Морозова Т.И., Барышникова Л.А., Валиев Р.Ш., Казмирова Н.Е., Клевно Н.И., Багдасарян Т.Р., Каюкова С.И., Барышникова Л.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В., Михайловский А.М., Конончук О.Н. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.* М.: ООО Издательство «Триада», 2014. 54 с.
 2. Адамян Л.В., Афонина Л.Ю., Баранов И.И., Воронин Е.Е., Кан Н.Е., Кузьмин В.Н., Козырина Н.В., Покровский В.В., Садовникова В.Н., Тютюнник В.Л., Юрин О.Г. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2015; 3(приложение). 24 с.
- При подготовке рекомендаций использованы следующие зарубежные публикации, национальные и международные рекомендации:
1. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Second edition.* WHO, June 2016, 480 p. <http://www.who.int/hiv>
 2. *EACS Guidelines Version 8.1.* October 2016. 297 p. <http://www.eacsociety.org>.
 3. *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).* Nov. 04, 2016. <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>
 4. *Guidelines on when to start antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV.* WHO, September 2015. <http://www.who.int/hiv>
 5. Hoffmann C., Rocktrou J.K. *HIV 2015/2016. Medicin focus verlag.* Hamburg: Medicin focus verlag, 2015. 756 p. <http://www.hibook.com>
 6. *EACS Guidelines Version 8.* October 2015. 189 p. <http://www.eacsociety.org>
 7. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices*

¹ *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2015; 6 (приложение).

- for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). April 9, 2015. <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>
8. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. WHO, July 2014. <http://www.who.int>
 9. 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. <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>.
 10. The use antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection (Recommendation for the public health approach). WHO, 2013. 269 p.
 11. Antiretroviral treatment of adult HIV infection; 2014 recommendation of the international AIDS Society USA Panel. *JAMA* 2014; 312(4): 410–425.
 12. Барллетт Д., Галлант Д., Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции* 2012. М.: Р. Валент, 2012. 528 с.
 13. *British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2012*. <http://www.bhiva.org>
 14. Lundgren J., Peters L., Eramova I. (ред.). *Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2011 г.)*. Пер. с англ. Копенгаген: ВОЗ, 2011.
 15. Squires K.E., Young B., Dejesus E. Bellos N., Murphy D., Zhao H.H., Patel L.G., Ross L.L., Wannamaker P.G., Shaefer M.S.; ARIES study team. 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.
 16. Molina J.M., Podszadecki T.J., Johnson M.A. Wilkin A., Domingo P., Myers R., Hairrell J. M., Rode R. A., King M.S., Hanna G.J. 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.

Проект рекомендаций и изменения, необходимые для их улучшения, были обсуждены на круглом столе «Протоколы лечения ВИЧ-инфекции», проходившем в рамках VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28 марта–1 апреля 2016 г.).

Проект рекомендаций был представлен для ознакомления и обсуждения на сайтах Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Национального научного общества инфекционистов.

Рекомендации были обсуждены и утверждены на Пленуме правления Национального научного общества инфекционистов (15 сентября 2016 г., Великий Новгород).

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. Сильная рекомендация (применять).
2. Слабая рекомендация (возможно применять).

Уровни доказательности рекомендаций

Высокий — вероятность того, что дальнейшие исследования изменят уверенность в оценке эффекта, очень невелика.

Средний — дальнейшие исследования могут существенно повлиять на уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку.

Низкий — вероятность того, что дальнейшие исследования могут повлиять на оценку эффекта и изменить ее, очень высока.

Очень низкий — любая оценка эффекта носит очень неопределенный характер.

Высокий уровень доказательности обычно имеют данные, полученные при проведении рандомизированных контролируемых исследований с использованием соответствующих конечных точек исследования.

Как имеются средний уровень доказательности обычно оцениваются данные, полученные при проведении хорошо спланированных проспективных наблюдательных исследований с оценкой только клинических результатов.

Данные, полученные на основании конкретных случаев и/или мнения экспертов, оцениваются как имеющие низкий уровень достоверности.

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, то есть 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⁺-лимфоцитов 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 загрязненными ВИЧ (то есть 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, загрязненным 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 2 лимфатических узлов не менее чем в 2 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 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;

- криптоспоридиоз 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 проведе-

ния дотестового и послетестового консультирования описаны в соответствующем разделе.

Для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции используют различные методы обнаружения генного материала ВИЧ (РНК, ДНК), его антигенов, а также методы обнаружения антител к ВИЧ. Генный материал ВИЧ может обнаруживаться уже на 7-й день после заражения, антиген p24 – на 15-й, первые антитела – на 30-й, поздние – к 3 мес.

Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служит одновременное определение антител к ВИЧ-1 и -2 и антигена p25/24 ВИЧ с помощью диагностических тестов [иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА)]. Для подтверждения результатов в отношении ВИЧ применяются подтверждающие тесты (иммунный, линейный блот).

У детей первого года жизни и лиц, находящихся в инкубационном периоде, для подтверждения диагноза и своевременного назначения АРТ может быть использовано определение РНК или ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами.

1.1.3.1. Обнаружение антител к ВИЧ

В России в настоящее время стандартной процедурой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является 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 (скрининг) 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.

На первом этапе, если получен положительный результат в ИФА или ИХЛА, анализ проводится последовательно еще 2 раза (с той же сывороткой и в той же тест-системе; вторая сыворотка запрашивается только в случае невозможности направления для дальнейшего исследования первой сыворотки). Если получены два положительных результата из трех постановок, сыворотка считается первично положительной и направляется в референс-лабораторию для дальнейшего исследования.

На втором этапе (подтверждение результатов скринингового исследования) первично положительная сыворотка повторно исследуется в ИФА или ИХЛА во второй тест-системе другого производителя, отличающейся от первой по составу антигенов, антител или формату тестов.

При получении отрицательного результата сыворотка повторно исследуется в третьей тест-системе, отличающейся от первой и второй по составу антигенов, антител или формату тестов. В случае получения отрицательного результата (во второй и третьей тест-системах) выдается заключение об отсутствии антител/антигенов ВИЧ.

При получении положительного результата (во второй и/или третьей тест-системе) сыворотку необходимо исследовать в иммунном или линейном блоте. Результаты, полученные в подтверждающем тесте, интерпретируются как положительные, неопределенные и отрицательные.

Положительными (позитивными) считаются пробы, в которых обнаруживаются антитела как минимум к 2 из 3 гликопротеинов ВИЧ (env). Пациент с положительным результатом исследования в иммунном или линейном блоте направляется к врачу-инфекционисту уполномоченной специализированной лечебно-профилактической организации (ЛПО), осуществляющей организационно-методическую работу по проведению диагностических, лечебных, профилактических и противоэпидемических мероприятий по ВИЧ-инфекции, для клинического осмотра, сбора анамнеза, установления диагноза ВИЧ-инфекции.

Отрицательными (негативными) считаются сыворотки, в которых не обнаруживаются антитела ни к одному из антигенов (белков) ВИЧ.

Неопределенными (сомнительными) считаются сыворотки с белковым профилем в иммунном блоте, не отвечающим критериям позитивности. При получении неопределенного результата с белковым профилем, включающим белки сердцевины (gag) p25/24, проводится исследование для диагностики ВИЧ-2.

При получении отрицательного и сомнительного результата в иммунном или линейном блоте рекомендуется исследовать биологический образец в тест-системе для определения антигена p25/24 или ДНК/РНК ВИЧ.

При получении отрицательного или неопределенного результата в подтверждающем тесте и выявлении антигена p25/24 или выявлении ДНК/РНК ВИЧ пациент направляется к врачу-инфекционисту уполномоченной специализированной ЛПО, осуществляющей организационно-методическую работу по проведению диагностических, лечебных, профилактических и противоэпидемических мероприятий по ВИЧ-инфекции, для клинического осмотра, сбора анамнеза, установления диагноза ВИЧ-инфекции или (если исследование не проводилось ранее) забора крови для определения РНК/ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами.

Если получены отрицательные результаты при определении ДНК/РНК ВИЧ, проводятся повторные исследования на антитела/антигены к ВИЧ через 3 мес. Если через 3 мес. после первого обследования вновь будут получены неопределенные результаты в иммунном блоте, ИФА или ИХЛА, а у пациента не будут выявлены факторы риска заражения, ДНК/РНК ВИЧ и клинические симптомы ВИЧ-инфекции, результат расценивается как ложноположительный. (При наличии эпидемиологических и клинических показаний серологические исследования проводятся повторно по назначению лечащего врача или эпидемиолога).

В особых случаях (у лиц, находящихся в инкубационном периоде), когда диагноз ВИЧ-инфекции поставлен на основании клинических и лабораторных показателей (выявление ДНК/РНК ВИЧ), следует провести повторное исследование на наличие антител к ВИЧ в иммунном или линейном блоте через 6 мес., а при получении пациентом АРТ – через 12 мес.

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. В целях повышения качества серологической диагностики ВИЧ-инфекции рекомендуется использовать тест-системы, способные определять и антитела к ВИЧ, и антиген р25/24.

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 АРТ.

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 устанавливаются 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. Клиническая 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 АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

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 АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

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 АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

В варианте классификации, утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166, предусматривалась также стадия 5 – «терминальная». Однако в настоящее время, в связи с появлением эффективной АРТ, 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 развиваются 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, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4⁺-лимфоцитов. 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 она составляет 6–7 лет. В этот период отмечается постепенное снижение количества CD4⁺-лимфоцитов в среднем со скоростью 50–70 клеток/мкл в год.

Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний. Продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4⁺-лимфоцитов 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 выделяются:

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 АРТ или на фоне АРТ при ее недостаточной эффективности) и ремиссии (спонтанной, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

Стадия 5 – терминальная – была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., когда высокоактивной АРТ (ВААРТ) еще не существовало и, несмотря на адекватную (по тем временам) терапию, имеющиеся у больных вторичные заболевания приобретали необратимый характер, пациент погибал в течение нескольких месяцев после развития тяжелых вторичных заболеваний. В настоящее время даже у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов, 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, то есть заболеваний, развивающихся вследствие характерного для ВИЧ-инфекции иммунодефицита, у больных ВИЧ-инфекцией часто отмечают 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 АРТ. Рецидивирующий опоясывающий лишай. Кандидозный стоматит. Сопутствующее заболевание – ХГС.

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

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

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

Пациентам, наблюдающимся в связи с эпидемиологически 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, то есть случаи, когда у больного ВИЧ-инфекцией развивается хотя бы одно из заболеваний или состояний, определенных экспертами как состояния, индикаторные для СПИДа (СПИД-индикаторные состояния). Список этих состояний периодически изменяется (расширяется) экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю за заболеваниями США (CDC). С 1993 г. CDC и с 2007 г. ВОЗ рекомендовали учитывать как случаи СПИДа также пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл.

Согласно принятым в России критериям (Приказ Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166), 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;
- криптоспориоз 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 1 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» неправоможен.

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

Ниже приводятся состояния и медицинские услуги, связанные с ВИЧ-инфекцией, имеющиеся в 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 неуточненных 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, кровяной 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 неуточненных 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].

Раздел, посвященный ВИЧ-инфекции, в МКБ-10 создан на основе классификации, предложенной CDC в 1986 г. и отражавшей представления о ВИЧ-инфекции, существовавшие в то время. В 1993 г. CDC отказались от использования этой классификации и приняли новую, основанную на других принципах.

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 клинической практики (определения стадии ВИЧ, прогноза течения заболевания, определения тактики ведения больного), а исключительно для статистических целей. Поэтому прямых

параллелей между ней и клиническими классификациями стадий ВИЧ-инфекции нет.

Например, состояние, определяемое в МКБ-10 как «B20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза», может отмечаться при стадиях и 2В, и 4А, и 4Б, и 4В, и 5.

Еще сложнее отразить с помощью МКБ-10 бессимптомную стадию ВИЧ-инфекции (стадия 3 в российской классификации, стадия 1 в классификации ВОЗ, клиническая категория А в классификации CDC 1993 г.). Формально в МКБ-10 ей могли бы 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».

Однако состояния, относящиеся в МКБ-10 к категории Z, в частности Z-21, не относятся к болезням. То есть если обозначать бессимптомных больных ВИЧ-инфекцией, у которых нет лимфаденопатии, гематологических или иммунологических изменений, кодом Z21, это значит, что надо не считать их больными ВИЧ-инфекцией (что противоречит современному представлению об этом заболевании), признать, что они не нуждаются в лечении и исключить их из официальной статистики. Поэтому использовать код Z21 для кодирования пациентов с бессимптомной ВИЧ-инфекцией не рекомендуется.

На практике большинство пациентов с бессимптомной ВИЧ-инфекцией имеют увеличения лимфатических узлов (то есть могут соответствовать категории B23.1). У большинства пациентов имеются иммунологические (снижение количества CD4⁺-лимфоцитов у многих пациентов, а инверсия соотношения CD4/CD8 – почти у всех), или гематологические (лимфопения, анемия, тромбоцитопения) изменения. То есть эти пациенты попадают под код B23.2. Немногочисленные пациенты с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, не подпадающие под коды B23.1 или B.23.2, могут быть обозначены кодом B24 («Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], неуточненная»).

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 АРТ.

Диспансерное наблюдение за больным ВИЧ-инфекцией осуществляется специально подготовленным врачом, как правило, инфекционистом центра профилактики 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 АРТ, 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 (вероятно или известно). Сведения о тестировании на ВИЧ (дата первого положительного теста на ВИЧ, причина проведения тестирования, последний отрицательный тест на ВИЧ);
- заболевания, 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, «моноклеозоподобный синдром», изменения массы тела, телосложения).

Особое внимание следует обращать на возможные проявления туберкулеза. У каждого больного ВИЧ-инфекцией в обязательном порядке выясняют наличие контактов с больными туберкулезом и проводят активный опрос о наличии таких клинических симптомов, как лихорадка, кашель, снижение массы тела, ночная потливость. При наличии хотя бы одного из этих симптомов пациенту проводится консультация фтизиатра.

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 АРТ с датами любых изменений в схемах (если были) и причинами этих изменений;
- побочные эффекты (если имелись);
- приверженность, перерывы в лечении и их причины.

Выясняют 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 АРТ;
- 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 (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), панкреатическая амилаза или липаза];
- общий (клинический) анализ мочи;
- серологическое исследование на гепатит В (HbsAg, анти-HBcog 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;
- 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 состояния 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 АРТ

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

- 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 АРТ;
- 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 АРТ, 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 АРТ, представлена в табл. 1.

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 АРТ

Лечение и оценка его эффективности проводятся 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 клиничко-лабораторного обследования, проводимого на фоне АРТ, 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 АРТ, 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 АРТ.

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

Исследование	Интервал между исследованиями, мес.	
	стадия 3, количество CD4 ⁺ -лимфоцитов ≥ 500 клеток/мкл	другие стадии или количество CD4 ⁺ -лимфоцитов < 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 – ЛПВП и ЛПНП), 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 (за исключением определения HBsAg в течение 6 мес. после перенесенного острого гепатита В).

Первый прием лечащего врача проводят через 1 мес. после начала АРТ. 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 АРТ, затем через каждые 3 мес.

Если через 1,5 года после начала лечения у пациента в течение 6 и более месяцев отсутствуют клинические проявления вторичных заболеваний, а в двух последних исследованиях, сделанных с интервалом в 3 и более месяцев, 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 АРТ, 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 проводят с интервалом в 3 мес. Если при исследовании, проведенном через 4 нед. после начала АРТ, 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 количества CD4⁺-лимфоцитов 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 1,5 года 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 терапии;

- 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 АРТ и химиопрофилактику вторичных заболеваний.

3.2. Антиретровирусная терапия (АРТ)

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

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

Основной целью АРТ 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 АРТ, 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 количества 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 АРТ можно отнести:

- добровольность — осознанное участие пациента в принятии решения о начале лечения и его проведении, основанное на понимании преимуществ АРТ и связанных с ней проблем, выраженное информированным согласием;

- своевременность — как можно более раннее начало АРТ 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 АРТ у взрослых и подростков

Традиционно показания к назначению АРТ больным ВИЧ-инфекцией основывались на:

- наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита и отражается в стадии и фазе ВИЧ-инфекции по Российской классификации ВИЧ-инфекции (клинические показания);

- снижении количества CD4⁺-лимфоцитов в крови (иммунологические показания);

- наличии и выраженности репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови (вирусологические показания).

В настоящее время показанием к назначению АРТ является само наличие ВИЧ-инфекции у пациента. То есть АРТ рекомендуется назначать всем больным ВИЧ-инфекцией, независимо от наличия клинических проявлений (строгая рекомендация, средний уровень доказательности).

В приоритетном и неотложном порядке АРТ надо назначать (строгая рекомендация, высокий уровень доказательности):

- пациентам со стадиями заболевания 2В, 4 и 5 (пациентам с вторичными заболеваниями), независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови;
- пациентам с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни;
- беременным.

Также в приоритетном порядке АРТ рекомендуется назначать (строгая рекомендация, средний уровень доказательности):

- пациентам с ВН > 100 000 копий/мл;
- женщинам, планирующим беременность;
- пациентам старше 50 лет;
- больным ХГС;
- больным с хроническим заболеванием почек;
- больным ХГВ;
- больным, перенесшим туберкулез;
- 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);
- инфицированному ВИЧ партнеру, имеющему постоянного ВИЧ-негативного партнера, при условии предварительного консультирования обоих;
- при подготовке ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

3.2.2. Действия при выявлении показаний к АРТ

Период от выявления показаний к АРТ до ее начала должен быть максимально сокращен. При уровне CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл он не должен превышать 2 нед. 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 АРТ проводится дополнительное обследование больного, в результате которого необходимо решить следующие задачи:

1. Получить исходные данные о состоянии пациента, 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 АРТ. Прием антиретровирусных препаратов можно начинать до того, как будут окончательно установлены стадия и фаза заболевания и получены результаты исследования, не связанные с определением безопасности АРТ.

Лечение проводится на добровольной основе и предполагает активное участие самого больного. Поэтому важнейшим компонентом успеха АРТ 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 АРТ 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 АВС — определение HLA В*5701 (невозможность проведения теста не является абсолютным противопоказанием для назначения АВС);

- 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 АВС или RPV). Эти результаты нужны для оценки эффективности терапии и представляют ценность лишь в сравнении с исследованием, проведенным уже на фоне лечения (как минимум через 1 мес. после его начала).

Однако исследования, непосредственно влияющие на выбор эффективной и безопасной для пациента схемы АРТ, должны быть проведены до начала лечения. К ним относятся общий и биохимический (по крайней мере, определение уровней АЛТ, АСТ, креатинина 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 и определение уровня креатинина в сыворотке крови (расчет скорости клубочковой фильтрации);

- при назначении АВС и содержащих его препаратов — исследование на HLA В*5701 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 АРТ, 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, то есть 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, рилпивирин, этравирин, эфавиренз), 9 — из группы ИП ВИЧ (атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, фосампренавир), 1 ингибитор слияния (энфувиртид), 1 ингибитор CCR5-рецепторов (маравирок) и 2 ИИ ВИЧ (долутегравир и ралтегравир).

3.2.4. Схемы АРТ

(характеристика и принципы составления)

В настоящее время АРТ 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, АРТ проводили 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 АРТ монотерапия ИП/г или битерапия ИП/г + НИОТ или ИП/г + ИИ, однако они принципиально отличаются от ранее применяемых схем битерапии, поскольку включают в себя препараты разных групп.

3.2.4.1. Последовательность назначения схем АРТ

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

Под *схемами первого ряда* понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ или у которых АРТ возобновляется после перерыва (причем ранее получаемая схема была эффективна). Также к схемам первого ряда относятся схемы, измененные вследствие развития побочных эффектов.

Под *схемами второго ряда* подразумевают режимы АРТ, 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 АРТ

Различают предпочтительные, альтернативные и приемлемые схемы АРТ. 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 (наименьшая 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 рассматривать 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 (то есть 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 АРТ

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 АРТ, приведенных в приемлемых режимах.

3. Тритерапия препаратами из группы НИОТ из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности, за исключением комбинации ZDV + 3ТС + АВС, применяемой в качестве альтернативной схемы у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл, или комбинации ZDV + 3ТС + TDF (С3).

4. Любое сочетание аналогов одного нуклеозида, которые конкурируют при фосфорилировании и в результате снижают эффективность друг друга. Например, ZDV, d4Т и Ф-А3Т (все препараты являются аналогами тимидина) или 3ТС и FTC (препараты являются аналогами цитидина).

5. d4Т + 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. NVP — женщинам при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 250 клеток/мкл, мужчинам — > 400 клеток/мкл (повышенная вероятность развития гепатотоксичности как проявления реакции гиперчувствительности).

9. ETR + «неусиленные» RTV ИП (ETR снижает концентрации ИП).

10. ETR + некоторые «усиленные» RTV ИП (ATV/г, FPV/г — ETR снижает их концентрации).

11. IDV + ATV (повышение токсичности).

12. SQV и DRV без «усиления» RTV (из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности).

13. Небустированный ATV с TDF (возможно снижение эффективности).

14. АВС и RPV при ВН > 100 000 копий/мл.

3.2.5. Оценка эффективности АРТ

3.2.5.1. Критерии, используемые для оценки эффективности АРТ

Для оценки эффективности АРТ 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 АРТ может быть проявлением синдрома восстановления иммунной системы. Особенно это характерно для пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл. Поэтому признаки клинического прогрессирования ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ в течение первых 12 нед. ее проведения обычно не рассматривается 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.

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

3.2.5.2. Ожидаемый эффект АРТ

При хорошем эффекте АРТ уже к 4–8-й неделе после начала лечения ожидается снижение уровня РНК ВИЧ приблизительно в 10 раз (то есть 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 нед.) 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 АРТ не столь удачна. У 10–30% из них в течение полугода не удается снизить ВН ниже 50 копий/мл.

3.2.5.3. Факторы, способствующие неудаче АРТ

Факторы, способствующие неудаче АРТ, 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, несоблюдения 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 АРТ.

3.2.5.4. Критерии неэффективности АРТ

АРТ 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) (С2);
- отсутствие повышения количества CD4⁺-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение 1 года лечения (B2);
- снижение количества CD4⁺-лимфоцитов ниже уровня, отмеченного до начала АРТ (B1);
- снижение количества 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).

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.

3.2.5.5. Действия при выявлении неэффективности АРТ

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 лекарственных препаратов (или психоактивных веществ), влияющих на метаболизм какого-либо из компонентов АРТ или усиливающих 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 к 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 к терапии. Возможна замена плохо переносимого препарата.

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

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

3.2.6. АРТ первого ряда

Схема АРТ 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 АРТ первого ряда

Стандартная схема АРТ включает 2 НИОТ и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИП или ИП/г, ИИ (табл. 2).

Таблица 2. Предпочтительные, альтернативные и приемлемые препараты для схем АРТ первого ряда

Градация препаратов	Нуклеозидная основа	Третий препарат
Предпочтительные	TDF или ABC + FTC или ЗТС	ННИОТ – EFV или RPV ¹ , или NVP ¹ ИП – ATV/r ¹ или DRV/r ¹ , или LPV/r ¹ ИИ – DTG ¹ , RAL ¹
Альтернативные	Ф-АЗТ или ZDV + FTC или ЗТС	ATV или FPV/r, или FPV, или SQV/r
Приемлемые	d4T или ddl + FTC или ЗТС	IDV/r или IDV

¹Для особых групп пациентов.

При использовании сочетаний ABC +3 TC, TDF + FTC, ZDV + ЗТС для удобства пациентов, повышения приверженности и, как следствие, эффективности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов: ABC/ЗТС (600 мг + 300 мг) 1 раз в сутки, TDF/FTC (300 + 200 мг) 1 раз в сутки, ZDV/ЗТС (300 +150 мг) 2 раза в сутки.

3.2.7. Схемы АРТ, рекомендуемые особым группам пациентов

Для некоторых категорий пациентов рекомендуются конкретные схемы АРТ, 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 исключаяющие рождение ребенка на фоне АРТ.
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.
10. Пациенты с туберкулезом.
11. Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек.
12. 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 АРТ остаются ЗТС или FTC.

Выбор третьего препарата проводится на общих основаниях.

Действия в случае развития анемии и эритропении описаны в приложении 4.

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

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

Рекомендуемые схемы АРТ:

- при количестве CD4⁺-лимфоцитов от 50 до 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ – NVP в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC;
- при любом количестве CD4⁺-лимфоцитов – ATV/г или LPV/г в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, 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 АРТ:

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

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

В качестве третьего компонента схемы АРТ 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 (А1).

При непереносимости LPV/г или ATV/г можно использовать (в порядке приоритетности) DRV/г, SQV/г, NVP

(при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 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/г) – не реже 2 раз в сутки.

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется ZDV/ЗТС или Ф-АЗТ + 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 d4T 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/г, SQV/г, NVP, АВС, TDF, проводить замену этих препаратов не рекомендуется.

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

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

Рекомендуемые схемы АРТ:

ATV/г или DRV/г, или LPV/г в сочетании с АВС или TDF + ЗТС, или FTC.

При использовании в схемах АРТ 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 АВС в сравнении с ZDV (В2). Поэтому для лечения пациентов с низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов рекомендуется применять схемы, включающие бустированный ИП. В качестве нуклеозидной основы рекомендуется применять комбинацию АВС с ЗТС (предпочтительно комбинированный препарат АВС/ЗТС) или TDF с ЗТС в стандартных дозах (или комбинированный препарат TDF/FTC). Однако у пациентов с ВН > 100 000 копий/мл препараты, содержащие АВС, применять не рекомендуется (была показана меньшая эффективность АВС в сравнении с TDF при ВН > 100 000 копий/мл в схемах, содержащих EFV и ATV/г.)

3.2.7.5. Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, большие 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 АВС (пациентам старше 50 лет при отсутствии дополнительного риска сердечно-сосудистой патологии) + ЗТС 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 клеток/мкл и непереносимости NVP (или наличии противопоказаний к его назначению) – ATV. При его непереносимости (в порядке приоритетности) – EFV или RPV, или ИИ);

- при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл – ATV/г или DRV/г, при невозможности их применения – FPV/г или SQV/г.

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, которые влияют на углеводный и липидный обмен сильнее, чем препараты других групп), ИИ – RAL, DTG, 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 ETV разрешен к применению в России только в схемах второго ряда и схемах резерва, а применение ИИ ограничено их высокой стоимостью.

При формировании нуклеозидной основы схемы АРТ у лиц старшего возраста необходимо учитывать, что 2 наиболее современных и малотоксичных препарата группы ННИОТ – 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 назначают 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 АРТ:

LPV/г или DRV/г (1200/200 мг в сутки), или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или ZDV + ЗТС. У пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов от 50 до 250 клеток/мкл (для женщин) или 400 клеток/мкл (для мужчин) и нормальным уровнем трансаминаз предпочтительным препаратом может быть NVP.

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

Хорошим коэффициентом проникновения через гематоэнцефалический барьер обладают ИИ DTG (высокий уровень проникновения) и RAL (уровень проникновения выше среднего).

3.2.7.7. Пациенты с ВИЧ-2

Рекомендуемые схемы АРТ:

DRV/г, или LPV/г в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + ЗТС или FTC.

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

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

Рекомендуемые схемы АРТ:

- 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 в сочетании с TDF + (ЗТС или FTC);

- при наличии противопоказаний к назначению EFV или при уровне активности АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза выше ВГН – RPV или ИП/г или ИИ в сочетании с TDF + (ЗТС или FTC) (B1).

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

Решающим фактором для выбора TDF, ЗТС и FTC в схемах АРТ 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 ЗТС у пациентов, ранее получавших схему АРТ, не включавшую TDF, его необходимо назначить вместо другого ННИОТ. В качестве альтернативы при невозможности назначения TDF дополнительно к АРТ рекомендуется назначение ETV в дозе 1 мг в сутки в качестве четвертого препарата (ЗТС 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 ННИОТ и добавление ETV в дозе 1 мг в сутки для лечения ХГВ (B2).

При развитии резистентности ВИЧ к ЗТС, но сохранении к нему чувствительности ВГВ, необходимо учитывать высокую вероятность обострения ХГВ при замене ЗТС другим ННИОТ, не активным в отношении ВГВ. При наличии мутации резистентности ВИЧ к ЗТС (M184V) следует сохранить препарат в составе схемы АРТ и добавить TDF.

Возможно использовать один из следующих альтернативных вариантов:

- подобрать препараты в схему АРТ 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 ETV (B3).

Обострение гепатита В может наступить и при отмене TDF. Поэтому при развитии резистентности к этому препарату или его непереносимости следует заменить TDF на другой ННИОТ и назначить другой препарат, подавляющий репликацию ВГВ (телбивудин или ETV). 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 сочетанной инфекцией ВИЧ и ХГС необходимо учитывать несколько дополнительных факторов:

- меньшую эффективность лечения ХГС при низком количестве CD4⁺-лимфоцитов [при использовании ПегИФН и RBV];
- гепатотоксичность некоторых антиретровирусных препаратов;
- возможное негативное взаимодействие антиретровирусных препаратов с препаратами, применяемыми для лечения ХГС.

При уровне CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл можно начать с лечения ХГС, а после его завершения начать АРТ. При уровне CD4⁺-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл рекомендуется начать АРТ, к которой через несколько недель (после подавления репликации РНК ВИЧ) присоединить лечение ХГС. При уровне CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл рекомендуется начать АРТ, а лечение ХГС начинать при повышении уровня CD4⁺-лимфоцитов > 350 клеток/мкл. Если не удастся достичь уровня > 350 клеток/мкл, терапию ХГС рекомендуется проводить препаратами прямого противовирусного действия (симепревиrom) в сочетании с комбинацией ПегИФН и RBV (для пациентов с ВГС генотипа 1), а большим с ВГС генотипов 2 и 3 – комбинацией ПегИФН и RBV. Кроме того, для терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией можно

использовать комбинации только препаратов прямого противовирусного действия.

К настоящему времени (ноябрь 2016 г.) на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты прямого противовирусного действия для лечения ХГС:

1. ИП NS3/4A: боцепревив (BOC), телапревив (TVR), симепревив (SMV), асунапревив (ASV), паритапревив (PTV);
2. Ингибиторы полимеразы NS5B – софосбувир (SOF, НИОТ), дасабувир (DSV, ННИОТ);
3. Ингибиторы комплекса NS5A – даклатасвир (DCV), омбитасвир (OBV).

Необходимо отметить, что ИП первой генерации (BOC и TVR) уже практически не используются и исключены из международных рекомендаций.

В список ЖНВЛП включен только SMV.

На рисунке представлен алгоритм лабораторной диагностики и лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия.

При неудаче терапии пациента с ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, тройной комбинацией препаратов (SMV + ПегИФН + RBV) при отсутствии цирроза печени рекомендуется схема DCV + SOF в течение 12 недель, а при наличии компенсированного цирроза печени – DCV + SOF ± RBV в течение 12 недель.

Рекомендации по выбору схем противовирусной терапии ХГС представлены в табл. 3.

Таблица 3. Схемы терапии больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 1 препаратами прямого противовирусного действия

Генотип ВГС, наличие/отсутствие цирроза	Схемы терапии и длительность лечения		
	«3D»*	SMV + SOF	DCV + SOF
1a и 1b без цирроза	12 недель (+ RBV для 1a)	12 недель	12 недель
1a, компенсированный цирроз	24 недели + RBV**	24 недели ± RBV****	12 недель + RBV
1b, компенсированный цирроз	12 недель + RBV***	24 недели ± RBV	12 недель ± RBV

* Режим «3D» – PTV/RTV/OBV + DSV.

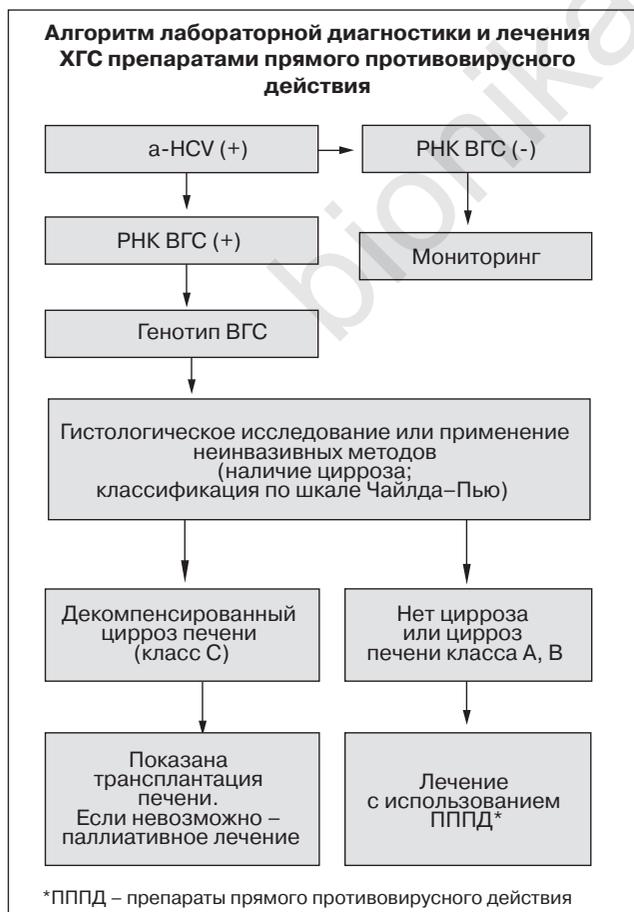
** Режим «3D» + RBV в течение 12 недель может применяться у больных с частичным ответом или рецидивом после терапии ПегИФН и RBV.

*** До конца 2016 г. ожидается регистрация режима «3D» без RBV.

**** При отсутствии мутации Q80K.

Данные комбинации препаратов рекомендуются как для пациентов с ХГС, вызванным ВГС генотипа 1, ранее не получавших лечения ХГС, так и при предшествующей неудаче терапии ПегИФН и RBV. Больным ВИЧ-инфекцией и ХГС, вызванным ВГС генотипа 1b, не получающим АРТ, возможно назначение комбинаций DCV и асунапревира.

В табл. 4 представлены комбинации препаратов, рекомендованных как для пациентов с ХГС, вызванным ВГС генотипов 2 и 3, ранее не получавших лечения



ХГС, так и для лиц с предшествующей неудачей терапии ПегИФН и RBV.

Таблица 4. Схемы терапии больных ХГС, вызванным ВГС генотипов 2 и 3, препаратами прямого противовирусного действия

Генотип ВГС, наличие/отсутствие цирроза	Схемы терапии и длительность лечения	
	DCV + SOF	SOF + RBV
2 без цирроза	12 недель*	12 недель
2, компенсированный цирроз	12 недель + RBV	16–24 недели
3 без цирроза	12 недель	12 недель + ПегИФН**
3, компенсированный цирроз	12 недель + RBV	12 недель + ПегИФН**

* При невозможности использовать RBV.

** При возможности использовать ПегИФН.

При неудаче терапии пациента с ХГС, вызванным ВГС генотипа 2, комбинацией ПегИФН + RBV при наличии компенсированного цирроза печени в качестве альтернативного режима рекомендуется схема SOF + RBV + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН). При неудаче схемы SOF + RBV, вне зависимости от наличия или отсутствия компенсированного цирроза печени, рекомендуется схема SOF + RBV + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН).

У больных ХГС, вызванным ВГС генотипа 3, при неэффективности лечения схемой ПегИФН + RBV и отсутствии цирроза печени рекомендуют DCV + SOF (12 недель) или SOF + RBV + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН). При наличии компенсированного цирроза печени – DCV + SOF (12 недель + RBV) или SOF + RBV + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН). Если пациент ранее получал лечение комбинацией SOF + RBV, то в качестве схемы 2-й линии рекомендуют DCV + SOF (24 недели) или SOF + RBV + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН), вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени.

Пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс В или С), которым планируют или не планируют трансплантацию печени, включая больных с гепатоцеллюлярной карциномой, при ХГС, вызванным ВГС генотипов 1–3, рекомендуют схему DCV + SOF + RBV (600 мг) в течение 12 недель для цирроза печени класса В и 24 недель – для класса С. При хорошей переносимости RBV суточная доза препарата может быть увеличена. У больных с ВГС генотипа 1 при непереносимости RBV можно использовать комбинацию SOF + DCV в течение 24 недель. Необходимо отметить, что согласно утвержденной на территории России инструкции по применению препарата SOF (Sovaldi®), использование его у больных с декомпенсированным циррозом печени изучено

недостаточно. Режим «3D» противопоказан больным с декомпенсированным циррозом печени (класс В и С).

В схеме АРТ пациентам с ХГС, по аналогии с пациентами с ХГВ, необходимо подбирать препараты, обладающие наименьшей гепатотоксичностью.

При назначении терапии ХГС препаратами интерферона (применяются ПегИФН) и RBV (15 мг/кг/сут) необходимо учитывать лекарственные взаимодействия некоторых НИОТ с RBV.

Не рекомендуется сочетание RBV с ZDV (увеличивается частота развития анемии) (B4), ddI (повышается вероятность декомпенсации заболевания печени) или d4T (повышается вероятность развития стеатоза печени) (C4). Следует также учитывать, что ABC и RBV являются производными одного нуклеозида и конкурируют в процессе фосфорилирования. Это не имеет клинического значения при назначении RBV в дозе не менее 13,6 мг/кг (стандартная терапевтическая доза), но при необходимости уменьшения дозы RBV потребуются изменение схемы АРТ (так как в меньшей дозе RBV будет уже недостаточно эффективен). При недостаточной приверженности к АРТ сочетание ABC с RBV теоретически может привести к ее неэффективности.

Оптимальным сочетанием НИОТ является TDF + 3ТС в стандартных дозировках. При невозможности применять TDF назначают Ф-АЗТ или ABC (при уровне гемоглобина < 95 г/л – ABC) (B2).

Стандартная схема АРТ для больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с ХГС, не получающих лечения ХГС ПегИФН-α2 и RBV:

- 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.

- при более высоком уровне активности АЛТ и/или АСТ – ИП/г, или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + 3ТС.

Стандартная схема АРТ для больных ВИЧ + ХГС, получающих лечение ХГС ПегИФН-α2 и RBV:

- 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 + 3ТС.

- при уровне активности АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза выше ВГН – ИП/г, или ИИ в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF + 3ТС.

Включение в состав схемы терапии ХГС препаратов прямого противовирусного действия также обуславливает выбор схемы АРТ (табл. 5).

Схему лечения ВИЧ-инфекции (без ущерба для эффективности АРТ) можно изменить на время применения ИП ВГС (12 недель для SMV, 12–24 недели для OBV+PTV+RTV). ИП ВИЧ (кроме ATV в сочетании с OBV+PTV+RTV) можно на это время заменить на RAL или DTG (в сочетании с SMV и OBV + PTV + RTV), или RPV (в сочетании с DCV или SMV), или ETR.

При применении комбинации SOF + DCV можно не изменять схему АРТ, включающую ИП ВИЧ (кроме TPV/r).

При использовании в схеме АРТ препаратов NVP или EFV терапевтический режим следует изменить не менее чем за 1 неделю до начала терапии ХГС.

Таблица 5. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и препаратами прямого противовирусного действия

Антиретровирусные препараты	SMV + SOF	DCV + SOF	OBV/PTV/RTV+ DSV
ATV + RTV	X	=	√*
DRV + RTV	X	√	=*
LPV/RTV	X	√	X
TPV + RTV	X	X	X
EFV	X	=	X
RPV	√	√	X
ETR	=	=	=
DTG или RAL	√	√	√
ABC/3TC	√	√	√
MVC	√	√	=
TDF/FTC	√	√	√

Примечание. * Без RTV.

√ – Нет клинически значимых взаимодействий.

= – Могут быть потенциальные взаимодействия, требующие корректировки дозы, времени приема или мониторинга.

X – Вместе не назначать.

После окончания лечения ИП ВГС можно вновь вернуться к исходной схеме АРТ.

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. 6.

3.2.7.11. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями почек

У пациентов с патологией почек можно использовать предпочтительные схемы АРТ. 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. Для расчета можно воспользоваться калькулятором, пройдя по ссылке <http://tou>.

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 болез-

ни. 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. 7).

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

3.2.7.12. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Показания к назначению АРТ 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 АРТ может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти, поэтому таким пациентам рекомендуется не откладывать начало АРТ более чем на 2–3 нед. после начала противотуберкулезной терапии (табл. 8).

При назначении лечения следует учитывать, что при использовании рифампицина в схемах противотуберкулезной терапии рекомендуется *предпочтительная схема АРТ первого ряда* для лечения ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом: **EFV в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + 3TC, или FTC**. Не рекомендуется одновременный прием рифампицина и ИП, RPV и ETR.

Альтернативные схемы

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

1. ABC + ZDV + 3TC в стандартных дозировках (предпочтительно использовать комбинированный препарат ZDV/3TC/ABC – 1 таблетка 2 раза в сутки). У больных с уровнем РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема 2 НИОТ + ННИОТ (ZDV/3TC + EFV).

2. NVP 200 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 14 дней, далее по 200 мг 2 раза в сутки + 2 НИОТ (ZDV и 3TC в стандартных дозировках). NVP не рекомендуется назначать женщинам при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 250 клеток/мкл и мужчинам – > 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 сутки + 2НИОТ.

4. DTG 50 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки + 2НИОТ.

5. MVC 600 мг 2 раза в сутки + 2 НИОТ.

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

При необходимости применения рифампицина в схеме противотуберкулезной терапии и отсутствии воз-

Таблица 6. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
НИОТ			
ZDV	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; < 5% выводится почками в неизменном 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
3TC	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекции дозы не требуется
FTC	80% выводится почками	Данных нет	Коррекции дозы не требуется
d4T	80% выводится почками	Не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени
ddI	50% выводится почками	Данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита
TDF	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекции дозы не требуется
ABC	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; < 5% выводится почками в неизменном 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
НИИОТ			
NVP	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
EFV	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
ETR	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			
IDV	Печень (изоферменты CYP)	Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить, по крайней мере, до 600 мг 3 раза в сутки без RTV или 600 мг IDV + 100 мг RTV 2 раза в сутки
SQV	Печень (изоферменты CYP)	Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
LPV/г	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
ATV	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При печеночной недостаточности средней степени (индекс 7–9 баллов, класс В по Чайлду–Пью) снизить дозу до 300 мг 1 раз в сутки. Реатаз® при любых режимах дозирования не следует применять при печеночной недостаточности тяжелой степени. Применение Реатаза® в комбинации с RTV у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому данную комбинацию не следует применять у этих пациентов.

Таблица 6. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
FPV	Печень (изоферменты CYP)		Индекс Чайлда–Пью и дозы Ранее не получали ИП: 5–9 – 700 мг 2 раза в сутки; 10–15 – 350 мг 2 раза в сутки. Ранее получали или не получали ИП: 5–6 – 700 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки; 7–8 – 450 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки; 10–15 – 300 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки
DRV	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется. При тяжелом поражении печени противопоказан
TPV	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			
ENF	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы нет
Ингибиторы CCR5-рецепторов			
MVC	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			
RAL	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
DTG	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы при поражении печени нет

Источник: Wyles et al., 2005; Salmonet et al., 2005; DHHS, January 10, 2011

возможности использования других вариантов схемы АРТ (включающих 3 НИОТ, ННИОТ, ИИ или антагонист рецепторов CCR5) в качестве приемлемого режима пациенту может быть назначена схема АРТ, включающая 2 НИОТ + LPV/г в двойной суточной дозе (800/200 мг 2 раза в сутки) или LPV/г в стандартной суточной дозе (400/100 мг 2 раза в сутки) с добавлением RTV в дозе 300 мг 2 раза в сутки (С3).

Противотуберкулезный препарат рифабутин можно использовать совместно со всеми ИП и со всеми ННИОТ (кроме RPV), а также с ИИ ВИЧ и препаратами, блокирующими присоединение ВИЧ к клетке. В некоторых случаях требуется коррекция дозы рифабутина или антиретровирусных препаратов (табл. 9).

3.2.8. Приемлемые схемы АРТ и режимы приема антиретровирусных препаратов

Приемлемыми считаются схемы АРТ или режимы приема отдельных антиретровирусных препаратов, которые по параметрам эффективности, переносимости,

безопасности или изученности уступают альтернативным и, там 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 ИИ RAL в стандартных дозировках (С2).

2. d4T 30 мг 2 раза в сутки (вне зависимости от массы тела) + ЗТС + EFV или ИП/г, или ИИ в стандартных дозировках (С1).

3. TDF (в стандартной дозировке) + ddI (250 мг в сутки вне зависимости от массы тела) + EFV или ИП/г, или ИИ в стандартных дозировках (С3). 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 АРТ (2 НИОТ +

Таблица 7. 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	250 мг 2 раза в сутки
		< 10	300–400 мг
ЗТС	300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки	> 50	Стандартная доза 50 мг (5 мл) в 1-й день, 25 мг (2,5 мл) в последующие дни
		30–49	150 мг 1 раз в сутки
		< 30	150 мг (15 мл) в 1-й день, 100 мг (10 мл) в последующие дни
		< 5	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	Стандартная доза
		< 50	Не рекомендуется
ABC	300 мг 2 раза в сутки	> 50	Стандартная доза
		< 50	Противопоказан
AZT/ЗТС/ ABC	1 таблетка 2 раза в сутки	> 50	Стандартная доза
		< 50	Не рекомендуется
d4T	40 мг 2 раза в сутки (> 60 кг) 30 мг 2 раза в сутки (< 60 кг)	> 50	Стандартная доза
		30–49	Половина стандартной дозы
		< 30	Четверть стандартной дозы
ddl	400 мг 1 раз в сутки (> 60 кг) 250 мг 1 раз в сутки (< 60 кг) (в комбинации с TDF не превышать 250 мг 1 раз в сутки)	> 60	Стандартная доза
		30–59	Половина стандартной дозы
		10–29	150 или 100 мг 1 раз в сутки
		< 10	100 или 75 мг 1 раз в сутки
TDF	300 мг 1 раз в сутки	> 50	Стандартная доза
		30–49	300 мг каждые 2 дня
		10–29	300 мг каждые 72–96 ч
		ГД	300 мг каждые 7 дней после ГД
FTC	200 мг 1 раз в сутки	> 50	Стандартная доза
		30–49	200 мг каждые 2 дня
		15–29	200 мг каждые 72 ч
		< 15 (включая ГД)	200 мг каждые 96 ч
TDF /FTC	1 таблетка 1 раз в сутки	> 50	Стандартная доза каждые 24 ч
		30–49	1 таблетка каждые 48 ч
		< 30 и ГД	Не рекомендуется

ГД – гемодиализ.

Источник: Хоффман К., Роксторх Ю.К., 2011

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 или DRV/r + RAL (B2).

7. Монотерапия некоторыми ИП/r: LPV/r (2 раза в сутки); DRV/r (2 раза в сутки) без нуклеозидной основы (B2). Применение этой схемы возможно только для продолжения ВААРТ (РНК ВИЧ < 50 в мл в течение не менее 6 мес.) при невозможности продолжать лечение по схеме ВААРТ или с целью упрощения схемы лечения у пациентов с отсутствием коинфекции с ВГВ.

8. Битерапия ИП/r + НИОТ: 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 АРТ при высокой эффективности схемы первой линии (полное подавление репликации РНК ВИЧ в течение не менее 6 мес. и повышение количества CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл) при невозможно-

сти продолжать лечение по схеме ВААРТ или с целью упрощения схемы лечения. Схемы ИП/r + ЗТС более предпочтительны, чем схемы ИП/r.

3.2.9. Изменение схемы АРТ

3.2.9.1. Изменение схемы АРТ 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 АРТ». 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.

Таблица 8. АРТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов, клеток/мкл	Рекомендации
< 50	Начинают лечение туберкулеза. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2–3 нед.) присоединяют АРТ
От 100 до 500	Начинают лечение туберкулеза. АРТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес.)
> 500	Начинают лечение туберкулеза, одновременно проводят контроль количества CD4 ⁺ -лимфоцитов. АРТ назначают вместе приемом ПТП, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4 ⁺ -лимфоцитов становится < 500 клеток/мкл или имеет место прогрессирование туберкулезного процесса. После завершения терапии туберкулеза АРТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4 ⁺ -лимфоцитов > 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулеза

Таблица 9. Взаимодействие рифабутина и антиретровирусных препаратов

Препарат	Концентрация		Коррекция режима дозирования
	антиретровирусного препарата	рифабутина	
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 RTV
LPV/r	Не меняется	↑ в 3 раза	LPV/r – 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 RTV (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
DTG	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 сутки
ENF	Не меняется	Не меняется	Стандартные дозировки обоих препаратов

При развитии непереносимости какого-либо из антиретровирусных препаратов схему АРТ изменяют в соответствии со спектром побочных явлений. При развитии непереносимости одного из компонентов АРТ 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 суток.

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:

Таблица 10. Смена антиретровирусных препаратов при развитии лекарственной непереносимости

Исходный препарат	Токсическая реакция	Препарат замены (приоритетные препараты указаны в алфавитном порядке, альтернативные – после «или» в порядке приоритетности)
A3T (ZDV)	Анемия, нейтропения, астения, бессонница, головная боль, тошнота	Ф-А3Т, ABC, TDF или d4T, ddI
d4T	Периферическая невропатия, панкреатит	Ф-А3Т, ABC, TDF, ZDV
	Диарея, тошнота	Ф-А3Т, ABC, TDF
ddI	Панкреатит	Другие НИОТ, кроме d4T
	Периферическая невропатия	
3TC	Специфические токсические реакции не выявлены	Другие НИОТ
TDF	Нефропатия, нарушение минерализации костей	Ф-А3Т, ABC, ZDV
Ф-А3Т	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), ИИ
IDV или IDV/r	Нефролитиаз, тромбоцитопения, нарушения зрения	ННИОТ или другой ИП (за исключением ATV)
	Гипербилирубинемия	ННИОТ или другой ИП (за исключением ATV)
	Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ, ATV, ATV/r, DRV/r, FPV/r, SQV/r или ИИ, MVC
FPV или FPV/r	Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ, ATV/r, DRV/r или ATV, ИИ, MVC
	Гепатотоксичность	ATV, ATV/r, DRV/r, FPV/r, NVP или EFV, ИИ, RPV, ETR, MVC, SQV/r
LPV/r	Диарея, нарушения липидного и углеводного обмена	Другой ИП/r (кроме IDV), ННИОТ или ATV, ИИ, MVC
SQV/r	Головная боль, тошнота, диарея	Другой ИП/r (кроме LPV/r), ННИОТ или ATV, FPV, ИИ, MVC
	Гепатотоксичность	ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, RPV или ETR, ATV, ИИ, MVC
	Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ, ATV/r, DRV/r или ATV, ИИ, MVC
NVP	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	ATV/r, LPV/r, DRV/r, SQV/r или ИИ
	Гепатотоксичность	ATV/r, DRV/r, LPV/r, FPV/r, SQV/r или ИИ
EFV	Гепатотоксичность	ATV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r или ИИ, MVC
	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	ATV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r или ИИ, MVC
	Психические расстройства	NVP или RPV, ИП/R, ATV, ИИ, MVC, ETR
ETR	Гепатотоксичность	ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, RTV, SQV/r или ATV, ИИ, MVC
	Сыпь	ATV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r или ИИ, MVC
RPV	Сыпь	ATV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r, или ИИ, MVC

• при применении схем, содержащих 2 НИОТ + ИП или ИИ, возможно временное прерывание приема всех препаратов;

• при применении схем, содержащих 2 НИОТ + ННИОТ (если предполагается, что нежелательное явление связано именно с ННИОТ), целесообразно временно отменить только его, продолжив прием нуклеозидной основы не менее 1 нед.;

• если предполагается, что непереносимость связана с НИОТ, возможна временная отмена одного из препаратов нуклеозидной основы, только если в схеме АРТ присутствует ИП.

Необходимо учитывать и возможное взаимодействие с другими (не только антиретровирусными) препара-

тами, 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. 10 представлены варианты замены антиретровирусных препаратов при развитии нежелательных явлений.

Обследования, необходимые для предупреждения развития нежелательных явлений и их своевременного обнаружения, представлены в приложении 5.

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

Таблица 11. Выбор третьего препарата в схемах АРТ второго ряда

Первоначально применяемые препараты	Препараты замены	
	основные	альтернативные (в порядке приоритетности)
EFV	ATV/r, DRV/r, LPV/r	Другой ИП или ETR + ИП/r, или ИИ, или MVC
NVP или RPV	ATV/r, DRV/r, LPV/r	Другой ИП или ETR + ИП/r, или ИИ, или MVC
ATV или ATV/r	EFV, NVP, DRV/r	Другой ИП или ETR + ИП/r, или ИИ, или MVC
LPV/r или FPV/r, или SQV/r	EFV, NVP, DRV/r	Другой ИП или ETR + ИП/r, или ИИ, или MVC
DRV/r	EFV или NVP	ИИ или ETR + ИП/r, или MVC
RAL	ETR+ИП/r, или MVC	ННИОТ (если ранее не применялись), ИП/r (если ранее не применялись) или DTG
DTG	ETR + ИП/r, или MVC	ННИОТ (если ранее не применялись), ИП/r (если ранее не применялись)

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

Если в составе схемы АРТ первого ряда пациент получал 2 НИОТ (ABC + ЗТС или TDF + FTC или ЗТС), то при вирусологической неэффективности лечения наиболее часто отмечают развитие мутации резистентности M184V (устойчивость вируса к FTC и ЗТС). В таком случае сохраняется чувствительность вируса к ABC, ddI, d4T, а к ZDV, Ф-АЗТ и TDF даже повышается. В качестве 2 НИОТ второго ряда 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 АРТ второго ряда препаратов TDF, ZDV или Ф-АЗТ желательно не отменять ЗТС, поскольку при сохранении мутации M184V чувствительность вируса к этим препаратам возрастает.

Если пациент в составе стартового режима АРТ получал ABC + ЗТС, и при неэффективности лечения возникли мутации резистентности M184V + L74V (устойчивость вируса к ABC, ddI, ЗТС, FTC), то в схемах второго ряда терапии можно применять комбинации TDF+ZDV, TDF+Ф-АЗТ.

При использовании в составе схем второго ряда сочетания TDF + FTC или ЗТС и развитии неэффективности терапии вследствие возникновения мутаций K65R + M184V (резистентность вируса к TDF, d4T, ddI, ЗТС, FTC), чувствительность вируса сохраняется только к ZDV и Ф-АЗТ. В таком случае схема АРТ второго ряда может включать 2 НИОТ (ZDV или Ф-АЗТ + ЗТС) + 1 ИП/r ± 1 ННИОТ.

Если пациент в составе стартового режима АРТ получал ZDV или Ф-АЗТ + ЗТС, и при неэффективности лечения возникли мутации резистентности M184V + TAM (мутации резистентности к тимидиновым аналогам), то выбор НИОТ второго ряда зависит от сочетания TAM-мутаций. При возникновении мутаций TAM-2 (D67N/G, K70K/R, K219N/Q) чувствительность вируса сохранена к TDF, ABC, которые можно сочетать с ddI. При развитии мутаций TAM-1 (M41M/L, L210L/W, T215T/N/S/Y) имеет место резистентность вируса ко всем препаратам

класса НИОТ, поэтому схема АРТ второго ряда может содержать 1 ННИОТ + 1 ИП/r + 1 ИИ.

Если в первоначальной схеме использовался ННИОТ, его меняют на ИП или наоборот (A1).

Рекомендации по выбору третьего препарата в схеме АРТ второго ряда представлены в табл. 11.

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

Для оптимального выбора препаратов в схеме АРТ второго, третьего и последующих рядов целесообразно провести тест на определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (A1).

Исследование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам проводят:

- при выявлении вирусологической неэффективности АВТ, если нет других явных причин для нее (нарушение приема препарата, нарушение всасывания препарата, сопутствующие или недавно перенесенные инфекционные заболевания, недавняя вакцинация) (A1);

- перед началом АРТ больным ВИЧ-инфекцией, если известно, что заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРТ (B2).

Нецелесообразно проведение теста на выявление резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам:

- после перевода пациента на новую схему АРТ (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 (В2). При развитии этой мутации, но сохранении чувствительности к ZDV и/или TDF целесообразно включить в схему АРТ еще один препарат из группы НИОТ без отмены ЗТС.

Наибольшие сложности возникают при составлении схем АРТ третьего и последующих рядов, когда выбор эффективных препаратов существенно ограничен. В таких случаях, помимо оптимизации терапии, осуществляемой на основании результатов исследования резистентности, в схему АРТ целесообразно включать антиретровирусные препараты новых классов (ингибиторы слияния, ингибиторы рецепторов CCR5 и ИИ) или препараты известных классов, имеющие другой спектр резистентности, или их сочетание – то есть использовать схемы резерва (В1).

Задачей терапии больных, имеющих множественную резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам, является снижение уровня РНК ВИЧ до неопределяемых значений с последующим увеличением количества CD4⁺-лимфоцитов. При адекватно подобранной схеме АРТ даже у больных с множественной резистентностью ВИЧ к лекарственным препаратам уровень РНК ВИЧ должен быть < 400 копий/мл через 12–16 нед. и < 50 копий/мл через 24 нед. после изменения схемы терапии.

Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения АРТ и теста на резистентность. У больных с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам оптимальным выбором терапии является включение в схему АРТ препаратов нового класса (ENF, MVC, ИИ) в сочетании с препаратами ранее применявшихся классов, обладающими другим спектром резистентности (DRV, TDF, ETR) (В1). Так, после неудачи АРТ, включавшей такие ИП, как ATV, ATV/r, FPV, FPV/r, IDV, IDV/r, LPV/r, SQV/r, применение DRV/r или TPV/r, с высокой долей вероятности, будет эффективным. Эффективность схемы АРТ, включающей ETR (после развития устойчивости ВИЧ к EFV или NVP), зависит от количества и спектра мутаций резистентности ВИЧ. При возникновении > 2 мутаций резистентности ВИЧ эффективность терапии ETR снижается. Назначение ИИ DTG после неудачи схемы АРТ, содержащей RAL, вследствие развития мутации Q148 в сочетании с 2 или более мутациями резистентности в значительной степени снижало эффективность новой схемы АРТ. После неудачи терапии RAL необходимо увеличивать дозу DTG (50 мг 2 раза в сутки) при его включении в схему АРТ.

3.2.9.3. Изменение схемы АРТ с целью ее оптимизации

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

Показаниями к оптимизации АРТ 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 АРТ;

- возможность назначения более экономичного режима АРТ;

- желание пациента получать более простой режим АРТ.

Для оптимизации АРТ может производиться замена как препаратов внутри одной группы, так и на препараты другой группы.

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 числом 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; замена EFV на NVP при планировании беременности или переходе пациента на режим работы, требующий 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 АРТ 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 АРТ является ее упрощение путем уменьшения количества активных препаратов в схеме терапии. Такой подход может применяться при лечении пациентов, находящихся на вирусологически эффективной АРТ на основе ИП/г. При этом АРТ 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 > 500 клеток/мкл и отсутствие клинических проявлений вторичных заболеваний в течение последних 6 мес. При

непереносимости пациентом всех препаратов группы НИОТ соблюдение этих условий необязательно.

Возможно применение следующих схем моно- и битерапии:

- DRV/r;
- LPV/r;
- ATV/r + 3ТС;
- DRV/r + 3ТС;
- LPV/r + 3ТС;
- LPV/r + RAL;
- DRV/r + RAL.

Перед переходом на редуцированную схему АРТ 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 АРТ.

3.2.9.4. Прерывание АРТ

АРТ 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 АРТ 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, а также пациентов, у которых эффект АРТ (вирусологический, иммунологический и клинический) так и не был достигнут.

Тем не менее, на практике прерывание АРТ у больных ВИЧ-инфекцией иногда происходит, например, по решению пациента, при невозможности явиться для получения препаратов и т. д. Очень редко необходимо отмены антиретровирусных препаратов может быть связана с побочными проявлениями, особенно если они носят угрожающий жизни характер. Однако и в этом случае АРТ следует как можно быстрее возобновить, подобрав подходящую для данного пациента схему.

Временное прерывание всей схемы АРТ является для пациента более предпочтительным, чем ее продолжение в виде моно- или битерапии. Исключение составляют схемы моно- и битерапии, описанные в разделе «Изменение схемы АРТ с целью ее 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 АРТ ННИОТ в течение недели циркулируют в крови в режиме «монотерапии», что создает идеальные условия для селекции резистентных штаммов ВИЧ. При прерывании схем терапии, включающих ИП или ИИ, которые имеют период полувыведения, сопоставимый с

НИОТ, такого не происходит. Поэтому тактика прерывания терапии у пациентов, получавших АРТ на базе ННИОТ, отличается от таковой при применении ИИ или ИП.

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 АРТ отменяется.

2. Если применение такой тактики невозможно, то после отмены ННИОТ следует продолжить прием 2 препаратов из группы НИОТ в течение 7–14 дней, после чего прервать терапию.

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

С пациентами, прерывающими терапию, должно быть проведено консультирование, в ходе которого следует обсудить отрицательные (угроза прогрессирования ВИЧ-инфекции, повышение риска передачи инфекции) и кажущиеся благоприятными («отдых» от лекарств) последствия этого шага. Должна быть разъяснена необходимость продолжения диспансерного наблюдения и его доступность для пациента, а также необходимость возобновления терапии.

За пациентами, прерывавшими АРТ, 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 АРТ, особенно в случаях снижения количества CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл или клинического прогрессирования болезни.

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

Всеобщая доступность АРТ 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 АРТ 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 пациентов, получающих АРТ, отражать отклонения в результатах других лабораторных исследований, приуроченных к данному визиту, и давать их интерпретацию с точки зрения эффективности и безопасности АРТ;

- при назначении не приоритетной схемы АРТ 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».

4. Формирование приверженности больного ВИЧ-инфекцией к 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 АРТ 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:

- могут быть социально дезадаптированы и иметь многочисленные психосоциальные проблемы;
- могут не иметь 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. Например, при консультировании беременных или женщин, планирующих беременность, особое внимание следует уделять предупреждению заражения будущего ребенка как одной из целей терапии.

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 АРТ не должны влиять ни политические, ни социальные факторы. Лечение необходимо предоставлять всем пациентам, нуждающимся в нем по медицинским показаниям и/или 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 возможную 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.

Для оптимального соблюдения режима АРТ следует рассмотреть возможность направления сообщений на мобильные телефоны в качестве средства напоминания о необходимости соблюдения режима АРТ в рамках комплекса мер по обеспечению приверженности к лечению.

4.1. Определение приверженности к лечению

Традиционно под приверженностью к 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 к лечению носит констатирующий характер и не позволяет судить о том, как достичь желательного результата.

На практике приверженность к 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, так как 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 дове-

рительным отношениям и выполнению рекомендаций специалистов.

Работа по формированию приверженности при ВИЧ-инфекции должна начинаться на этапе консультирования при обследовании на ВИЧ.

Формирование приверженности пациентов к диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции осуществляется в рамках мультипрофессионального пациент-ориентированного подхода с использованием технологии консультирования.

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

- хороший — $\geq 95\%$;
- средний — 85–94%;
- низкий — $\leq 85\%$.

4.2. Способы формирования приверженности к лечению

В настоящее время для формирования и поддержания приверженности к 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 АРТ, 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 АРТ 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

АРТ, 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 лечение, пациенту можно предложить подписать информированный отказ от лечения.

4.3. Контроль приверженности к лечению

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

Оценка уровня приверженности к лечению отдельного пациента на основании метода подсчета таблеток. При использовании данного метода пациент должен принести 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. Превентивная терапия (химиопрофилактика) и вакцинопрофилактика вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией

Универсальным методом профилактики вторичных заболеваний является своевременно начатая АРТ. Превентивная терапия (химиопрофилактика) вторичных заболеваний, призванная предотвратить их развитие, — неотъемлемая часть лечения больных ВИЧ-инфекцией. Она может назначаться по иммунологическим и эпидемиологическим показаниям.

5.1. Превентивная терапия (химиопрофилактика) пневмоцистной пневмонии

Химиопрофилактику пневмоцистной пневмонии назначают по иммунологическим показаниям при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл (или менее 14%).

Предпочтительные схемы: ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) в дозе 160/800 мг 1 раз в сутки

или 80/400 мг 1 раз в сутки ежедневно, или 160/800 мг 1 раз в сутки 3 раза в неделю.

Альтернативная схема: дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь ежедневно.

Превентивную терапию пневмоцистной пневмонии прекращают при повышении количества CD4⁺-лимфоцитов на фоне АРТ > 200 клеток/мкл в течение 3 мес. или при количестве CD4⁺-лимфоцитов 100–200 клеток/мкл и неопределяемом уровне РНК ВИЧ в течение 3 мес.

5.2. Превентивная терапия (химиопрофилактика) токсоплазмоза головного мозга

Химиопрофилактику церебрального токсоплазмоза головного мозга назначают по иммунологическим показателям при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/мкл и при наличии антител к токсоплазме класса IgG.

Приоритетные схемы: ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) в дозе 160/800 мг 1 раз в сутки или 80/400 1 раз в сутки ежедневно.

Альтернативная схема: дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки ежедневно.

Превентивную терапию церебрального токсоплазмоза прекращают при повышении количества CD4⁺-лимфоцитов на фоне АРТ > 200 клеток/мкл в течение 3 мес.

5.3. Превентивная терапия (химиопрофилактика) цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции)

Превентивную терапию ЦМВ-инфекции назначают при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/мкл и обнаружении ДНК ЦМВ в цельной крови в концентрации > 1,0 lg ДНК ЦМВ в 10⁵ лейкоцитах периферической крови или при наличии ДНК ЦМВ в плазме.

Схема химиопрофилактики: валганцикловир 900 мг 1 раз в сутки внутрь.

Превентивную терапию ЦМВ-инфекции проводят не менее 1 мес. и отменяют при повышении количества CD4⁺-лимфоцитов на фоне АРТ > 100 клеток/мкл и неопределяемой концентрации ДНК ЦМВ в клетках крови и/или плазме.

5.4. Профилактика инфекции, вызываемой вирусом *Varicella zoster* (ВВЗ)

Вакцинопрофилактику проводят при отсутствии в анамнезе пациента указаний на заболевание ветряной оспой или опоясывающим лишаем, отсутствии в крови антител к ВВЗ и количестве CD4⁺-лимфоцитов > 200–400 клеток/мкл.

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

5.5. Химиопрофилактика туберкулеза

Химиопрофилактика туберкулеза – предупреждение развития активного туберкулеза с помощью противотуберкулезных препаратов (ПТП).

Целью химиопрофилактики у больных ВИЧ-инфекцией является снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции.

Термин «латентная туберкулезная инфекция» употребляется в отношении пациентов, инфицированных МБТ при отсутствии признаков активности туберкулезного процесса по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным.

Показаниями для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются:

- снижение количества CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл;
 - принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от количества CD4⁺-лимфоцитов и реакции на кожные пробы.
- К группам больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза, относятся:
- лица, ранее (до инфицирования ВИЧ) перенесшие туберкулез, в том числе спонтанно излеченный;
 - лица из контакта с источниками туберкулезной инфекции, в том числе из очагов смерти от туберкулеза;
 - лица, вернувшиеся из учреждений ФСИН, в течение 2 лет после освобождения (если они не получали химиопрофилактику ранее);
 - лица, находящиеся под следствием и отбывающие наказание в учреждениях ФСИН.

Больному, уже состоящему на учете в центре СПИДа, но не получавшему химиопрофилактику ранее, ее назначают при наличии показаний.

Для повышения приверженности пациентов к химиопрофилактике врачу-инфекционисту или врачу-фтизиатру необходимо провести грамотное консультирование о важности профилактического лечения, длительности его проведения и характере нежелательных явлений, которые могут появиться в ходе лечения.

В процессе консультирования больному следует разъяснить, как протекает заболевание, обосновать необходимость лечения и подчеркнуть, насколько важно довести курс лечения до конца. Кроме того, пациенту следует объяснить, что ему необходимо обратиться в медицинское учреждение при появлении следующих симптомов: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в области живота, постоянная усталость или слабость, моча темного цвета, светлый стул или желтуха. Если при возникновении таких симптомов обратиться в медицинское учреждение не удается, то прием препарата следует немедленно прекратить.

Пациенту выдают препараты для профилактического лечения в соответствии с графиком визитов для получения АРТ. Необходимо наличие обратной связи с пациентом (в течение первого месяца химиопрофилактики не реже 1 раза в 10–14 дней, далее – не реже 1 раза в месяц) для своевременной оценки развития нежелательных явлений, связанных с принимаемыми препаратами, и приверженности к терапии.

Противопоказанием к проведению химиопрофилактики туберкулеза является наличие признаков активного туберкулеза.

Химиопрофилактику туберкулеза следует проводить с осторожностью при:

- хронических заболеваниях печени в стадии декомпенсированного цирроза (класс В и С по Чайлду–Пью);
- хронической болезни почек 4–5-й стадии;
- заболеваниях ЦНС с эпилептическим синдромом.

При заболеваниях ЦНС с эпилептическим синдромом противопоказан изониазид.

5.5.1. Режимы химиопрофилактики туберкулеза

Большому ВИЧ-инфекций могут быть предложены 3 сопоставимых по эффективности и безопасности режима химиопрофилактики туберкулеза:

- изониазид 5 мг/кг и витамин В₆ 15–25 мг в сутки – 6 мес.;
- изониазид 5 мг/кг и витамин В₆ 15–25 мг в сутки + рифампицин 10 мг/кг или рифабутин 5 мг/кг – 3–4 мес.;
- изониазид 900 мг и витамин В₆ 15–25 мг в сутки + рифапентин 900 мг (для пациента с массой тела > 50 кг) – 1 раз в неделю в течение 3 мес. Рекомендуемые дозы лекарственных средств для третьего режима: изониазид 15 мг/кг; рифапентин (в соответствии с массой 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.

Режим химиопрофилактики, включающий изониазид и рифапентин, должен проводиться под непосредственным наблюдением медицинского персонала. При этом режиме пациент делает 12 визитов к врачу (1 раз в неделю). Рифапентин в составе схемы химиопрофилактики туберкулеза можно использовать только у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ, поскольку его назначение противопоказано при терапии ИП ВИЧ и ННИОТ ВИЧ.

Для больных ВИЧ-инфекцией, контактировавших с больными туберкулезом с известной (задокументированной) устойчивостью МБТ как минимум к изониазиду, рифампицину (МЛУ), возможно назначение индивидуального профилактического лечения ПТП резервного ряда сроком не менее 3 мес. Химиопрофилактику препаратами резерва должен назначать фтизиатр, наблюдающий пациента по контакту, по согласованию с региональным координатором по проблемам сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза и проводить под непосредственным наблюдением фтизиатра и инфекциониста центра СПИДа.

При противопоказаниях к назначению рифампицина, рифабутина, рифапентина альтернативной схемой лечения является:

- изониазид 5 мг/кг и витамин В₆ 15–25 мг в сутки + пипразинамид 25 мг/кг – 3–4 мес.

Приоритетным является назначение комбинированных ПТП.

Если больной ВИЧ-инфекцией продолжает находиться в очаге туберкулезной инфекции, длительность

химиопрофилактики должна быть увеличена на период существования очага. Если больной находится в местах лишения свободы, химиопрофилактику изониазидом предпочтительно проводить в течение 36 мес. в связи с высоким уровнем заболеваемости и возможным риском контакта с больным туберкулезом.

При проведении химиопрофилактики туберкулеза необходимо контролировать функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз, общего билирубина) через 1 мес. после ее начала и далее 1 раз в 3 мес. при монотерапии изониазидом и 1 раз в месяц при комбинированной схеме профилактического лечения. При исходно повышенном уровне аминотрансфераз первый биохимический анализ крови следует провести через 2 нед. после начала химиопрофилактики и в дальнейшем проводить его ежемесячно.

5.6. Превентивная терапия (химиопрофилактика) микобактериоза (МАС-инфекции)

Все пациенты с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл составляют группу риска по развитию микобактериоза и нуждаются в специфической профилактике макролидами:

- азитромицин 1250 мг 1 раз в неделю;
- кларитромицин ежедневно по 500 мг 2 раза в сутки.

На фоне эффективной АРТ при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 100 клеток/мкл в течение 3 мес. химиопрофилактику микобактериоза отменяют (А1).

6. Диагностика и лечение вторичных заболеваний

Лечение вторичных заболеваний необходимо сочетать с АРТ, сроки присоединения которой к лечению вторичного заболевания определяются в зависимости от тяжести и этиологии этих заболеваний.

6.1. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией

6.1.1. Диагностика туберкулеза

Подход к диагностике туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ (взрослых и детей), существенным образом не отличается от такового у неинфицированных. Однако эффективность его у больных ВИЧ-инфекцией может быть ограничена по следующим причинам:

- клинические проявления, схожие с проявлениями туберкулеза легких, могут быть связаны с другими вторичными заболеваниями и, следовательно, менее специфичны для туберкулеза, чем у лиц с ВИЧ-негативным статусом;
- у ВИЧ-инфицированных лиц значительно чаще, чем у ВИЧ-негативных заболеваний лёгких могут быть обусловлены несколькими причинами, что может маскировать ответ на противотуберкулезную терапию (ПТТ);
- у больных ВИЧ-инфекцией рентгенологические изменения в легких при туберкулезе могут быть схожи с другими вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет интерпретацию сканологической картины специалистами лучевой диагностики;

- особенно затруднена диагностика ВИЧ-инфекции у больных с выраженным иммунодефицитом (количество CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл): из-за сниженной реактивности характерные для туберкулеза рентгенологические изменения в легких могут отсутствовать; иммунологические кожные пробы могут быть ложноотрицательными. Кроме того, туберкулез у этих пациентов часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов.

Выявление лиц с клинико-рентгенологическими признаками, позволяющими заподозрить туберкулез, осуществляется тремя способами:

- активный скрининг путем опроса с целью выявления 4 клинических симптомов (приоритетное направление в выявлении туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ): *кашель, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела*. Скрининговый опрос должен проводиться при каждом обращении пациента за медицинской помощью в любое медицинское учреждение. При наличии хотя бы одного из этих симптомов больной должен быть проконсультирован фтизиатром. При отсутствии названных клинических симптомов наличие туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией маловероятно;

- при проведении планового флюорографического обследования у взрослых и массовой туберкулинодиагностики у детей. Больные ВИЧ-инфекцией являются группой риска по туберкулезу, поэтому подросткам и взрослым показано проведение флюорографического обследования, а детям – туберкулинодиагностики 2 раза в год;

- 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-кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых МБТ 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 МБТ методами микроскопии и молекулярно-генетическое исследование для детекции ДНК МБТ;

Алгоритм этиологической диагностики противотуберкулезной службы должен включать:

- микроскопию (минимум из 2 проб) и посев мокроты на жидкие питательные среды (из 2 проб) для выявления МБТ; молекулярно-генетическое исследование с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину; идентификация культуры, выросшей на питательных средах; определение чувствительности МБТ к ПТП;

- при подозрении на туберкулез внелегочной локализации – микроскопию и посев иногностического материала (ликвора, экссудата, отделяемого из свища, асцитической жидкости, мочи и

др.) на жидкие питательные среды для выявления МБТ при каждом заборе материала до установления диагноза; молекулярно-генетическое исследование с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину; идентификацию культуры МБТ, выросшей на питательных средах; определение чувствительности МБТ к ПТП.

6.1.2. Лечение туберкулеза

Химиотерапию туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией следует начать в максимально ранние сроки после установления диагноза. Эмпирическое назначение ПТП при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией оправдано в случае тяжелого состояния пациента.

Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя:

- I – при лекарственной чувствительности МБТ;
- II – при монорезистентности к изониазиду или полирезистентности;
- III – при эмпирическом назначении ПТТ;
- IV – при множественной лекарственной устойчивости МБТ;
- V – при широкой лекарственной устойчивости МБТ.

Более подробная информация о диагностике и лечении туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ, представлена в Приказе Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2014).

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

Наиболее частой этиологической причиной МАС-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией является *Mycobacterium avium intracellulare* [другое название – *Mycobacterium avium complex* (МАС)]. По частоте вызываемых инфекций этот вид далеко опережает все остальные нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), вызывая заболевания более чем у 95% больных ВИЧ-инфекцией. МАС-инфекция является истинно оппортунистическим заболеванием и развивается при тяжелом иммунодефиците (наиболее часто – при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл). Лечение и наблюдение больных ВИЧ-инфекцией с МАС-инфекцией осуществляет врач-инфекционист.

6.2.1. Диагностика МАС-инфекции

Диагноз МАС-инфекции устанавливается на основании определенных клинических и микробиологических критериев.

Клинические критерии:

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

Микробиологические критерии:

- 2 и более положительных посева мокроты на НТМБ из разных проб;
- 1 положительный посев на НТМБ из бронхоальвеолярного лаважа 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 оболочек. Терапию в таких случаях назначать нецелесообразно.

6.2.2. Лечение МАС-инфекции

Лечение МАС-инфекции — длительное, поликомпонентное и состоит из комбинации антибиотиков и ПТП. Спектр ПТП ограничен из-за природной устойчивости НТМБ к большинству из них. Наиболее эффективной группой антибактериальных препаратов в отношении подавления МАС являются макролиды (klarитромицин или азитромицин). Однако на территории РФ азитромицин не зарегистрирован в качестве препарата для лечения МАС-инфекции.

Эмпирическая терапия МАС-инфекции включает klarитромицин (AI) в сочетании с этамбутолом (AI) и рифабутином (CI). Длительность терапии — не менее 12 мес. (AII).

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

Курс лечения МАС-инфекции состоит из 2 фаз-этапов: индукционной терапии и поддерживающей терапии.

Лечение МАС-инфекции у взрослых больных ВИЧ-инфекцией проводится по следующей схеме.

Индукционная терапия. Длительность ее должна составлять не менее 2 мес.

Приоритетная схема: klarитромицин 500 мг 2 раза в сутки + этамбутол 15–20 мг/кг 1 раз в сутки + рифабутин 5 мг/кг 1 раз в сутки.

Альтернативная схема (может назначаться по решению врачебной комиссии): азитромицин 500 мг 1 раз в сутки + этамбутол 15–20 мг/кг 1 раз в сутки + рифабутин 5 мг/кг 1 раз в сутки.

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

Поддерживающая терапия. Как для основного режима, но без рифабутина.

Критерии прекращения терапии:

- отсутствие клинических признаков прогрессирования МАС-инфекции;
- +
- количество CD4⁺-лимфоцитов > 100 клеток/мкл на фоне АРТ в течение 6 мес.

6.3. Пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией

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

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

6.3.1. Диагностика пневмоцистной пневмонии

Диагноз основывается на клинической картине заболевания (длительный период нарастающей одышки с развитием выраженных нарушений дыхания), рентгенологических данных (двусторонняя интерстициальная пневмония) и вспомогательного диагностического значения имеют повышение активности ЛДГ, снижение рО₂ крови, высокие показатели СОЭ. При подозрении на пневмоцистную пневмонию лечение следует начинать немедленно. Существенное улучшение клинического состояния больного на фоне этиотропной терапии — важный диагностический критерий пневмоцистной этиологии легочной патологии.

6.3.2. Лечение пневмоцистной пневмонии

Проводится в условиях стационара.

Схемы медикаментозного лечения:

- ко-тримоксазол [триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП-СМК)] назначают из расчета по триметоприму: 15–20 мг/кг в сутки. Суточная доза принимается за 3–4 приема перорально или внутривенно капельно в течение 21 дня. То есть пациент весом 60 кг должен получить в сутки от 12 до 15 таблеток ТМП-СМК в дозе 80/400 мг или в 2 раза меньшее число таблеток ТМП-СМК 160/800 мг, а пациент весом 70 кг — от 13 до 18 таблеток ТМП-СМК в дозе 80/400 мг или в 2 раза меньшее число таблеток ТМП-СМК 160/800 мг.

Альтернативные режимы при легком течении заболевания:

- дапсон 100 мг 1 раз в сутки внутрь + триметоприм 5 мг/кг 3 раза в сутки перорально в течение 21 дня;
- клиндамицин 600–900 мг каждые 6–8 ч внутривенно капельно или 300–450 мг каждые 6 ч внутрь + примахин 15–30 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 21 дня.

При среднетяжелом и тяжелом течении пневмонии (рО₂ < 70 мм рт. ст.) показано назначение кортикостероидов: преднизолон 1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней или 40 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем по 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее по 20 мг в сутки до конца курса лечения продолжительностью 21 день.

У больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/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.

После завершения интенсивной фазы лечения проводится поддерживающая терапия (химиопрофилактика рецидивов) по одной из следующих схем:

- ТМП-СМК в дозе 80/400 мг по 1–2 таблетки 1 раз в сутки или 160/800 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки ежедневно;

- ТМП-СМК в дозе 160/800 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки 3 раза в неделю;
- дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь ежедневно.

Химиопрофилактику рецидивов пневмоцистной пневмонии прекращают при повышении количества CD4⁺-лимфоцитов на фоне АРТ > 200 клеток/мкл в течение 3 мес.

6.4. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией

Возбудитель — *Toxoplasma gondii* — обнаруживают у подавляющего большинства здоровых людей. В большинстве случаев клинические формы токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией развиваются при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/мкл, реже — от 100 до 200 клеток/мкл. Основная форма заболевания — церебральный токсоплазмоз, который является самой частой причиной поражения головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией. При генерализованном процессе токсоплазмоз может протекать с поражением глаз (хориретинит), легких, миокарда, лимфатических узлов, костного мозга, печени.

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

Следует отметить, что примерно у 50% больных головная боль может отсутствовать, а у 20% болезнь может начинаться остро по типу острого нарушения мозгового кровообращения.

В спинномозговой жидкости (СМЖ) более чем у половины больных изменения не регистрируются, у остальных отмечается двузачный цитоз, лимфоцитарный состав, в 75% случаев — повышение уровня белка до 2 г/л.

6.4.1. Диагностика токсоплазмоза

Диагноз основывается на клинических симптомах (признаки церебральной патологии), данных МРТ головного мозга [наличие в крови специфических IgG в высоких и средних титрах, наличие очагов в головном мозге округлой формы с перифокальным отеком (накопление контраста по периферии)], результатах лабораторных исследований [наличие в сыворотке крови специфического IgG в высоких и средних титрах, наличие ДНК *T. gondii* (чувствительность — 30–40%, специфичность — 100%)]; отчетливой положительной динамике состояния больного на фоне проведения этиотропной терапии.

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.

6.4.2. Лечение токсоплазмоза

Проводится в условиях стационара.

Схемы медикаментозного лечения:

- пириметамин 200 мг однократно в 1-й день, далее 50 мг в сутки внутрь (при массе тела < 60 кг) или 75 мг в сутки внутрь (при массе тела 60 кг и более) + лейковорин 10–20 мг в сутки внутрь + сульфадиазин

1000 мг в сутки внутрь (при массе тела < 60 кг) или 1500 мг в сутки (при массе тела 60 кг и более) в течение не менее 6 нед.;

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

• ТМП-СМК назначают из расчета по триметоприму: 10 мг/кг/сут внутривенно или внутрь в 2 приема. То есть пациент весом 60 кг должен получить в сутки 8 таблеток ТМП-СМК в дозе 80/400 мг или в 2 раза меньшее число таблеток ТМП-СМК 160/800 мг, а пациент весом 70 кг — 9 таблеток ТМП-СМК в дозе 80/400 мг или в 2 раза меньшее число таблеток ТМП-СМК 160/800 мг.

После завершения интенсивной фазы лечения проводится поддерживающая терапия (химиопрофилактика рецидивов) по одной из следующих схем:

- пириметамин 25–50 мг в сутки внутрь + сульфадиазин 2–4 г в сутки внутрь (разделить на 2–4 приема) + лейковорин 10–20 мг в сутки внутрь;
- ТМП-СМК 80/400 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки.

Химиопрофилактику рецидивов прекращают при увеличении количества CD4⁺-лимфоцитов > 200 клеток/мкл, сохраняющегося в течение не менее 6 мес. (если на МРТ нет изменений или нет очагов с контрастным усилением).

6.5. Кандидозная инфекция у больных ВИЧ-инфекцией

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

Кандидоз — наиболее раннее проявление вторичных поражений у больных ВИЧ-инфекцией при начальном снижении параметров иммунитета. При этом развиваются поверхностные поражения (кожа и ее придатки, слизистые оболочки полости рта или гингивиты).

Кандидозное поражение пищевода — ранний признак выраженного иммунодефицита. При низком количестве CD4⁺-лимфоцитов возможно развитие висцеральных поражений, в том числе грибковой пневмонии, бронхита, менингоэнцефалита.

6.5.1. Диагностика кандидозной инфекции

Кандидоз полости рта и глотки диагностируют на основании внешнего вида очагов. Диагноз подтверждают микроскопическим исследованием материала, полученного с помощью соскоба с пораженных участков. При других локализациях кандидоза диагноз устанавливают на основании клинической картины заболевания, положительного эффекта эмпирической терапии флюконазолом, результатов гистологического исследования биоптатов, наличия в биологических материалах ДНК грибов рода *Candida* в высокой концентрации. Проведение ЭГДС с биопсией очагов поражения показано при сохранении жалоб на фоне эмпирической терапии с целью дифференциальной диагностики устойчивого к флюконазолу кандидозного эзофагита с цитомегаловирусным или герпетическим эзофагитом.

6.5.2. Лечение кандидозной инфекции

6.5.2.1. Лечение кандидозного стоматита, фарингита

Основной режим:

– флуконазол 200 мг внутрь 1 раз в первый день лечения, далее – 100 мг в сутки.

Длительность – лечения 7–14 дней.

Альтернативные режимы.

При неэффективности основной схемы лечения (устойчивость возбудителя к флуконазолу, выявление штаммов *Candida*, не относящихся к *C. albicans*):

- итраконазол 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки или в виде суспензии для приема внутрь 10 мл (1 мл = 10 мг) 2 раза в сутки;

- позаконазол в виде суспензии для приема внутрь 100–400 мг 2 раза в сутки в первые 1–3 дня лечения, далее – 100–400 мг в сутки;

- вориконазол 200 мг внутрь или внутривенно 2 раза в сутки;

- каспофунгин 50 мг в сутки внутривенно;

- микафунгин 150 мг в сутки внутривенно;

- амфотерицин В 0,3 мг/кг/сут внутривенно капельно (только при лечении микозов, устойчивых сразу к нескольким азолам).

Длительность лечения – 7–14 дней.

На фоне АРТ и восстановления иммунной системы рецидивы кандидозной инфекции прекращаются. Вторичная профилактика не обязательна на фоне АРТ и при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 200 клеток/мкл. При необходимости назначают флуконазол 100–200 мг внутрь ежедневно или 200 мг 3 раза в неделю. При устойчивости к флуконазолу применяют итраконазол в растворе для приема внутрь 100–200 мг в сутки натошак.

6.5.2.2. Лечение кандидозного эзофагита, бронхита, пневмонии

Основной режим:

– флуконазол 400 мг внутрь 1 раз в первый день лечения, далее – 200 мг в сутки.

Длительность лечения – 14–21 день.

Альтернативные режимы.

В случае сохранения симптомов эзофагита более недели рекомендуется взять соскоб со слизистой оболочки (исключить ВПГ- или ЦМВ-эзофагит) и повторить недельный курс флуконазола с более высокой дозой – 800 мг в сутки. Если неэффективен повторный курс флуконазола или выявлены штаммы *Candida*, не относящиеся к виду *C. albicans*, назначают итраконазол. Целесообразно проведение диагностической бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) и биоптатов бронхов на количественное определение *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*.

Схемы терапии:

- итраконазол 100–200 мг 2 раза в сутки в таблетках или в виде суспензии для приема внутрь 10–20 мл (1 мл = 10 мг) 2 раза в сутки;

- позаконазол в виде суспензии для приема внутрь 400 мг 2 раза в сутки в первые 3 дня лечения, далее – 400 мг в сутки;

- вориконазол 200 мг внутрь или внутривенно 2 раза в сутки;

- каспофунгин 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;

- микафунгин 150 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- амфотерицин В в дозе 0,3–0,7 мг/кг/сут внутривенно капельно;

- амфотерицин В липосомальный 4 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней.

Длительность лечения – 14–21 день.

Лечение проводят до исчезновения клинической симптоматики и эндоскопической картины кандидоза, исчезновения вегетативных форм гриба в биоптате или соскобах, взятых со слизистой оболочки пищевода, но не менее 14 дней. При невозможности проведения контрольной эндоскопии – не менее 21 дня. Больным с нарушением глотания препараты вводят парентерально.

Показано назначение АРТ. При рецидивирующем течении кандидозного эзофагита применяют флуконазол.

Поддерживающая терапия, основной режим:

- флуконазол 100–200 мг в сутки внутрь или 200 мг 3 раза в неделю до повышения количества CD4⁺-лимфоцитов > 200 клеток/мкл.

6.5.2.3. Лечение кандидозного вульвовагинита

Основные режимы:

- флуконазол 150 мг однократно;

- итраконазол 200 мг 2 раза в сутки 1 день.

Альтернативные режимы (при легком течении):

- миконазол – вагинальные свечи по 200 мг в течение 3 дней или 2% крем в течение 7 дней;

- клотримазол – 1% крем в течение 7–14 дней или таблетки 100 мг в сутки внутрь в течение 7 дней, или 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, или 500 мг однократно.

- бутконазол 2% 5 г интравагинально однократно.

При рецидивах более 4 раз в год рекомендована поддерживающая терапия:

- флуконазол 150 мг внутрь 1 раз в неделю в течение 6 мес.

6.5.2.4. Лечение генерализованного кандидоза, кандидозного менингита

Основной режим:

- амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней, затем флуконазол 400 мг в сутки внутрь в течение 8–10 нед.

Альтернативные режимы:

- флуконазол 400–800 мг в сутки внутрь в течение 6–10 нед.;

- итраконазол 200 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 3 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 6–10 нед. при легкой форме;

- амфотерицин В липосомальный 4 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней.

Поддерживающая терапия до появления ВААРТ проводилась пожизненно. В настоящее время вопрос о ее прекошении может решаться в индивидуальном порядке (С2).

Основной режим:

- флуконазол 200 мг в сутки внутрь.

Альтернативные режимы:

- амфотерицин В по 0,6–1 мг/кг 1–3 раза в неделю;

- флуконазол – возможно увеличение дозы до 400 мг в сутки внутрь;

- итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки внутрь.

6.6. Криптококкоз у больных ВИЧ-инфекцией

Криптококкоз чаще протекает в форме менингита (менингоэнцефалита), реже развиваются пневмония и генерализованная инфекция. Криптококковую пневмонию диагностируют приблизительно у 50% больных ВИЧ-инфекцией с криптококковым менингитом. Криптококковая инфекция и туберкулез — самые частые причины менингита у больных ВИЧ-инфекцией. У большинства заболевших количество CD4⁺-лимфоцитов в крови < 50 клеток/мкл.

6.6.1. Диагностика криптококкоза

Диагноз основывается на клинической картине заболевания (менингит, менингоэнцефалит), данных состава СМЖ, рентгенографии легких (малоинформативна), наличии возбудителя (при микроскопии). Можно использовать определение антигена криптококка, ДНК *Cr. neoformans* в ликворе или БАЛЖ. Однако эти исследования могут давать ложноотрицательные результаты.

АРТ назначают только после существенного улучшения состояния больного, не ранее чем через 2 нед. (как правило, через 5 нед.) от начала лечения криптококкового менингита.

6.6.2. Лечение криптококкоза

Индукционная терапия. Основные режимы:

- амфотерицин В по 0,7–1,0 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно капельно + флуцитозин 25 мг/кг 4 раза в сутки + флуконазол 200 мг 2 раза в сутки;
- амфотерицин В липосомальный (амбизом) 3–4 мг/кг/сут внутривенно капельно + флуцитозин 25 мг/кг 4 раза в сутки.

Длительность индукционной терапии — 4–6 нед. и более. Перед переходом к консолидирующей терапии следует получить отрицательный результат посевов СМЖ или ПЦР на *Cr. neoformans*.

Консолидирующая терапия:

- флуконазол 400 мг в сутки (основной режим);
- итраконазол по 200 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки (альтернативный режим).

Длительность консолидирующей терапии — 8–10 нед.

Поддерживающая терапия:

— флуконазол 200 мг в сутки внутрь (основной режим).

Длительность — до полного исчезновения клинических симптомов при стабильном повышении количества CD4⁺-лимфоцитов > 100 клеток/мкл и неопределяемой ВН в течение 3 мес. на фоне противогрибковой терапии.

Общая длительность противогрибковой терапии должна составлять не менее 1 года.

Альтернативные режимы индукционной терапии:

- амфотерицин В по 0,7 мг/кг + флуконазол 800–1200 мг в сутки в течение 2 нед., далее флуконазол 800 мг в сутки в течение 8 нед.;
- флуконазол 1200 мг в сутки внутрь + флуцитозин 25 мг/кг 4 раза в сутки в течение 6 нед.;
- итраконазол 200 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 3 дней, затем 200 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 10–12 нед.

Проведение этиотропной терапии криптококкового менингита (менингоэнцефалита) необходимо сочетать с терапией, препятствующей развитию отека головного мозга. Отсутствие адекватных лечебных мер по снижению

внутричерепного давления — наиболее частая и наиболее опасная ошибка в лечении криптококкового менингита. Возможно уменьшение давления с помощью люмбальной пункции (при отсутствии объемных образований в головном мозге).

6.6.2.1. Лечение криптококковой инфекции без развития менингита

К этой группе относятся поражение легких; диссеминированная инфекция; наличие антигена или ДНК криптококка в крови, БАЛЖ и других биоматериалах.

Основной режим (при легкой или умеренной тяжести заболевания):

— флуконазол 400 мг в сутки внутрь в течение 6–12 мес.

При тяжелом течении заболевания или наличии криптококка в крови лечение проводят как при поражении ЦНС.

6.7. Герпетические инфекции у больных ВИЧ-инфекцией

Герпесвирусы объединены в семейство *Herpesviridae*, включающее 8 представителей, патогенных для человека: *Herpes simplex type 1* (вирус простого герпеса 1-го типа — ВПГ-1), *Herpes simplex type 2* (вирус простого герпеса 2-го 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-го типа — ВГЧ-6), *Human herpes virus type 7* (вирус герпеса человека 7-го типа — ВГЧ-7), *Human herpes virus type 8*, *Kaposi's sarcoma associated herpesvirus* (вирус герпеса человека 8-го типа или герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши — ВГЧ-8).

6.7.1. Заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2)

Поражения кожи и слизистых оболочек являются наиболее частыми клиническими проявлениями ВПГ-1-инфекции. При снижении количества CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/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, медленное прогрессирование с появлением головной боли, слабости, сонливости, нарастанием менингеальных симптомов. Отмечают очаговые нарушения, локальные эпилепсии, постепенное изменение личности. В СМЖ — умеренное повышение уровня белка (0,3–2,5 г/л), лимфоцитарный плеоцитоз (20–300 клеток).

Герпетическая инфекция, протекающая с поражением внутренних органов и/или ЦНС, является СПИД-индикаторными заболеванием и служит основанием для постановки диагноза «ВИЧ-инфекция. Стадия 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 может быть причиной неонатального герпеса у ребенка.

6.7.1.1. Диагностика манифестных форм инфекций, вызываемых ВПГ-1 и ВПГ-2

Клинические формы заболеваний, требующие лабораторного подтверждения диагноза:

- дифференциальный диагноз зостриформного простого герпеса с опоясывающим лишаем и контактным дерматитом;
- обширные кожные поражения (при подозрении на опоясывающий лишай в содержимом везикул с частотой до 10% случаев выявляют 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 малоинформативна.

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.

6.7.1.2. Лечение первичной ВПГ-инфекции

Течение легкой или средней степени тяжести:

- ацикловир 400 мг 3 раза в сутки внутрь;
- фамцикловир 500 мг 2–3 раза в сутки внутрь;
- валацикловир 1 г 2 раза в сутки внутрь.

Длительность приема препаратов – 7–14 дней.

Тяжелое течение:

- ацикловир 5–10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч не менее 7–10 дней;
- ацикловир 5–10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч до начала регресса поражений, далее терапию продолжить ацикловиром внутрь 400 мг 3–5 раз в сутки или фамцикловиром 500 мг 2 раза в сутки, или валацикловиром 1 г 2 раза в сутки до полного излечения поражений.

Лечение рецидивов герпетической инфекции:

- ацикловир 400 мг 3 раза в сутки внутрь;

- фамцикловир 500 мг 2 раза в сутки внутрь;
- валацикловир 1 г 2 раза в сутки внутрь.

Длительность приема препаратов – от 5 до 10 дней.

Профилактику рецидивов ВПГ-инфекции проводят, если у пациента наблюдается 6 и более эпизодов герпетической инфекции в течение 1 года. Возможно применение следующих схем:

- ацикловир по 400 мг 2 раза в сутки внутрь;
- фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки внутрь;
- валацикловир 0,5 – 1 г 1 раз в сутки внутрь.

Длительность курса составляет 12 мес.

При лечении *генитального герпеса* у беременных начиная со II триместра назначают ацикловир, после 22-й нед. беременности возможно применение валацикловира в лечебных дозах.

Лечение *герпетического кератита* зависит от формы поражения.

Поверхностная форма: местно 3% мазь ацикловира 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч в сочетании с офтальмовероном (глазные капли) по 1–2 капли 4 раза в день.

Глубокая форма: местно 3% мазь ацикловира 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч в сочетании с приемом внутрь ацикловира 400 мг 3 раза в сутки, фамцикловира 500 мг 3 раза в сутки или валацикловира 1 г 2 раза в сутки.

Длительность терапии – 14–21 день.

При лечении *ВПГ-инфекции с поражением внутренних органов (пневмонии, эзофагита, гепатита)* применяются следующие схемы:

- ацикловир 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч в течение 14–21 дня;
- ацикловир 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч в течение 2–7 дней или до момента клинического улучшения, затем переход на валацикловир 1 г 2 раза в сутки.

Общая длительность терапии – не менее 10 дней, далее продолжать прием внутрь фамцикловира, ацикловира, валацикловира.

При лечении *ВПГ-инфекции с поражением головного мозга (энцефалита)* применяется ацикловир 10–15 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч в течение 14–21 дня.

6.7.2. Инфекция, вызываемая вирусом *Varicella zoster* (ВВЗ)

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; нередко – 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 энце-

фалита — многоочагового поражения преимущественно белого вещества.

Для ВВЗ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией характерно поражение органов зрения (кератит в сочетании с иридоциклитом, увеоретинит, острый ретинальный некроз, неврит зрительного нерва), в большинстве случаев — при снижении количества CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/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⁺-лимфоцитов, является острый некроз сетчатки с периферическим некротическим ретинитом и витреитом с высоким риском потери зрения вследствие отслойки сетчатки.

6.7.2.1 Диагностика опоясывающего лишая и генерализованных форм ВВЗ-инфекции

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 интерпретации результатов исследования ликвора следует помнить, что моноклеарный плеоцитоз, повышенное содержание белка и положительный результат ПЦР на ВВЗ могут также наблюдаться при неосложненном течении опоясывающего лишая.

Подтверждением ВВЗ-этиологии поражения ЦНС и других органов является обнаружение ДНК возбудителя в соответствующих биологических жидкостях и тканях.

6.7.2.2. Лечение первичной инфекции (ветряной оспы)

Ацикловир 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч в течение 7–10 дней до нормализации температуры, затем валацикловир 1 г 3 раза в сутки или фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки.

6.7.2.3. Лечение опоясывающего лишая (кожной формы инфекции)

Основные терапевтические режимы:

- фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки внутрь;
- валацикловир 1 г 3 раза в сутки внутрь.

Альтернативный режим:

— ацикловир 800 мг 5 раз в сутки внутрь.

Длительность терапии — 7–10 дней или не менее 5 дней от момента последних высыпаний.

Комментарии. Лечение следует начинать в течение первых 4 дней появления высыпаний или в период новых высыпаний. Назначение препарата в ранние сроки облегчает течение заболевания 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 внутривенно капельно каждые 8 ч 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 внутривенно капельно каждые 8 ч не менее 14–21 дня.

Комментарии. При наличии некрозов сетчатки и количестве CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/мкл лечение проводят ганцикловиром (5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 21 дня) в сочетании с противогерпетическими препаратами. При количестве CD4⁺-лимфоцитов > 100 клеток/мкл назначают ацикловир для внутривенного введения.

6.7.3. Заболевания, вызываемые вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ)

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% имеют антитела к ВИЧ, то есть поражение непосредственно указывает на ВИЧ-инфекцию, а также на ее прогрессию.

Половина всех ВИЧ-связанных неходжкинских лимфом (НХЛ) ассоциируется с ВЭБ-инфекцией. НХЛ 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% биоптатов ткани лимфомы Беркитта (В-клеточной НХЛ).

У больных ВИЧ-инфекцией ВЭБ может быть причиной патологии ЦНС, легких, желудочно-кишечного тракта.

6.7.3.1. Диагностика заболеваний, вызываемых ВЭБ

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 2 анализах, взятых с интервалом в 5–7 суток. Диагноз заболевания подтверждают 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.

6.7.4. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция)

Манифестная ЦМВ-инфекция занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией.

Для ЦМВ-инфекции 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 °С. Заболевание носит генерализованный характер с развитием пневмонии, эзофагита, колита, ретинита, полирадикулитов, энцефаловентрикулита, поражением надпочечников. Возможно поражение поджелудочной железы, сердца, почек, костного мозга. У больных ВИЧ-инфекцией, имеющих в анамнезе ЦМВ-ретинит, при повышении на фоне АРТ количества CD4⁺-лимфоцитов в крови > 100–150 клеток/мкл через 4–12 нед. от начала терапии возможно развитие увеита.

6.7.4.1. Диагностика ЦМВ-инфекции

Клиническая диагностика затруднена. Следует обращать внимание на снижение зрения, появление плавающих точек, сетки перед взором (ретинит); сильный приступообразный кашель при умеренной одышке (пневмония); высокую степень выраженности симптомов эзофагита; сильный абдоминальный болевой синдром при колите или энтероколите; развитие грубых нейрокогнитивных расстройств (энцефаловентрикулит); наличие болей; нарушения разных видов чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей; учащенное мочеиспускание (полирадикулопатия). Связь этих симптомов с ЦМВ-инфекцией особенно вероятна в случае снижения количества CD4⁺-лимфоцитов в крови < 100–50 клеток/мкл.

Важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК ЦМВ в концентрации > 2,0 lg ДНК ЦМВ в 10⁵ лейкоцитов периферической крови или ДНК ЦМВ в плазме в количестве > 10 000 копий/мл; выявление ДНК возбудителя в ликворе, лаважной жидкости в количестве > 10 000 копий/мл, плевральной жидкости или биоптатах пораженного органа.

6.7.4.2. Лечение ЦМВ-ретинита

Лечебный курс:

- при поражении центральной зоны сетчатки:
 - ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 14–21 дня;
- при поражении периферии сетчатки:
 - валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 14–21 дня;
 - ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 14–21 дня.

Поддерживающий курс (после окончания лечебного курса):

- основной режим:
 - валганцикловир 900 мг 1 раз в сутки внутрь;
- альтернативный режим:
 - ганцикловир 5–6 мг/кг/день внутривенно капельно 5–7 дней в неделю.

Поддерживающая терапия может быть прекращена на фоне АРТ при повышении количества CD4⁺-лимфоцитов

> 100–150 клеток/мкл, сохраняющегося не менее 3 мес., и отсутствии ДНК ЦМВ в крови.

При рецидиве заболевания назначают повторный терапевтический курс.

6.7.4.3. Лечение ЦМВ-поражений внутренних органов (пневмонии, эзофагита, колита)

Лечебный курс:

– ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 21–28 дней или более длительного срока до исчезновения симптомов заболевания.

Поддерживающий курс:

- основной режим:
 - валганцикловир 900 мг 1 раз в сутки внутрь;
- альтернативный режим:
 - ганцикловир 5–6 мг/кг/сут внутривенно 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 > 100 клеток/мкл, сохраняющегося не менее 3 мес. Эффективность поддерживающей терапии при ЦМВ-пневмонии неясна. Возможна поддерживающая терапия в течение месяца. Длительная поддерживающая терапия обычно не проводится до момента возникновения повторной пневмонии или развития поражений ЦМВ других органов. Одновременно с лечением ЦМВ-инфекции целесообразно проводить терапию поражений легких другой этиологии (пневмоцистоза, бактериальной, грибковой инфекции), поскольку поражения легких часто обусловлены смешанной инфекцией.

6.7.4.4. Лечение ЦМВ-поражений нервной системы (энцефалита, миелита, полирадикулопатии)

Лечебный курс:

– ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 21–42 дней и более до клинического улучшения состояния.

Поддерживающий курс:

- ганцикловир 5 мг/кг/день внутривенно капельно;
- валганцикловир 900 мг 1 раз в сутки внутрь.

При отсутствии восстановления системы иммунитета поддерживающая терапия проводится пожизненно.

6.7.4.5. ЦМВ-увеит при восстановлении иммунной системы на фоне АРТ

Рекомендуется системное или периокулярное введение стероидов.

Превентивная терапия активной ЦМВ-инфекции во время беременности с целью профилактики вертикального заражения плода:

– НеоЦитотект 1 мл/кг/сут внутривенно 3 раза с интервалом в 2–3 нед.

Превентивная терапия активной ЦМВ-инфекции у новорожденных и детей младшего возраста для предупреждения развития манифестной формы заболевания:

- НеоЦитотект 1 мл/кг/сут внутривенно 6 раз с интервалом в 2 дня под контролем наличия ДНК ЦМВ в крови.

При развитии у ребенка угрожающей жизни манифестной ЦМВ-инфекции показано применение ганцикловира. Для лечения детей с манифестной неонатальной ЦМВ-инфекцией ганцикловир назначают в дозе 6 мг/

кг внутривенно каждые 12 ч в течение 2 нед., далее, при наличии начального эффекта терапии, препарат применяют в дозе 10 мг/кг через день в течение 3 мес.

6.7.5. Заболевания, вызываемые герпесвирусом человека 6-го типа (ВГЧ-6)

Описаны случаи энцефалита, энцефаломиелита, пневмонии, гепатита, ВГЧ-6-этиологии у больных ВИЧ-инфекцией.

6.7.5.1. Диагностика заболеваний, вызываемых ВГЧ-6

Для этиологической расшифровки диагноза у взрослых пациентов перспективно определение количества ДНК вируса в крови больного, ликворе, БАЛЖ или биоптатах пораженных органов.

6.7.5.2. Лечение заболеваний, вызываемых ВГЧ-6

При манифестных формах инфекции рекомендуется применение противовирусных препаратов в высоких дозах или ганцикловира (валганцикловира).

6.7.6. Заболевания, вызываемые герпесвирусом человека 7-го типа (ВГЧ-7)

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 потливости. 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 [большие (обязательные) и малые].

6.7.6.1. Диагностика заболеваний, вызываемых ВГЧ-7

Для диагностики ВГЧ-7-инфекции решающее значение имеет выявление ДНК возбудителя (возможно, с определением ВН) в крови больного, ликворе, биоптатах пораженного органа.

6.7.6.2. Лечение заболеваний, вызываемых ВГЧ-7

При манифестных формах инфекции рекомендуется применение противовирусных препаратов в высоких дозах или ганцикловира (валганцикловира).

6.8. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) у больных ВИЧ-инфекцией

ПМЛ – демиелинизирующее заболевание ЦНС с поражением белого вещества полушарий головного мозга. Заболевание вызывает JC-вирус (вирус Крейтцфельда–Якоба).

Болезнь начинается постепенно, с медленного прогрессирования неврологических нарушений в течение

нескольких недель. Обычно ПМЛ развивается при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/мкл, но в 7–25% случаев – при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 100–200 клеток/мкл.

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 и церебрального токсоплазмоза, обычно отсутствуют. Болезнь прогрессирует на протяжении нескольких месяцев и заканчивается смертью больного.

Течение болезни подострое. Без АРТ продолжительность жизни составляет 3–6 мес. Характерны когнитивные нарушения различной степени выраженности – от нарушения концентрации внимания до деменции (относительно поздно), очаговые симптомы (гемипарезы, нарушения речи, выпадение полей зрения, корковая слепота как следствие поражения зрительных центров в коре головного мозга), снижение координации движений до тяжелой инвалидности. Возможны эпилептические приступы. Лихорадка, головные боли, нарушения чувствительности отсутствуют.

Отмечается нормальный состав ликвора или изменения, связанные с ВИЧ-инфекцией (повышение белка).

На МРТ патологические очаги локализируются в белом веществе, подкорковых структурах.

Поражение носит многоочаговый характер. Количество очагов различно.

Характерны неконтрастируемые очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга без признаков отека.

6.8.1. Диагностика ПМЛ

Больные с клинической картиной поражения ЦНС, прежде всего с нейрокогнитивными расстройствами, проходят исследование СМЖ на наличие JC-вируса (диагностические чувствительность и специфичность – более 90%).

6.8.2. Лечение ПМЛ

Специфических препаратов для лечения ПМЛ пока не разработано, поэтому тактика лечения основана на достижении максимального подавления ВН ВИЧ в крови и ликворе. В настоящее время АРТ, в состав которой входят препараты с максимальным уровнем проникновения через гематоэнцефалический барьер (калетра, ралтегравир, комбивир, кивекса), остается основным методом лечения.

6.9. Саркома Капоши (СК) у больных ВИЧ-инфекцией

Считается, что СК вызывает ВГЧ-8. У больных ВИЧ-инфекцией с СК заболевание протекает тяжелее, с тенденцией к диссеминации, и быстрее прогрессирует по сравнению с эндемической формой заболевания у лиц, не инфицированных ВИЧ.

Элементы СК на коже представляют собой синие или багровые папулы или узлы, нередко с лимфатическим отеком окружающих тканей. Кожа вокруг элемента

Таблица 12. Системная терапия СК

Системное лечение	Комментарии
Липосомальные антрациклины	Пегилированный липосомальный доксорубин (доксил – 20 мг/м ² каждые 2–3 нед.) и липосомальный даунорубин (даунозом – 40 мг/м ² каждые 2 нед.). Эти препараты превосходят стандартные схемы химиотерапии по эффективности и обладают меньшей токсичностью
Схемы полихимиотерапии	Включают адриамицин, блеомицин + винкрестин или винбластин; блеомицин + алкалоиды барвинка; винкрестин или винбластин в качестве монотерапии. В настоящее время отдают предпочтение более современным препаратам (паклитаксель или антрациклины)
Проспидин (Prospidium chloride)	100 мг внутримышечно в течение 30 дней

становится желто-зеленой и напоминает «цветущую» гематому. В центре разросшейся опухоли часто формируется очаг некроза и изъязвление. Опухоль может легко кровоточить. Могут поражаться легкие, желудочно-кишечный тракт и лимфатические узлы.

До начала широкого применения АРТ течение СК носило быстро прогрессирующий характер. Назначение больным АРТ позволило достичь полной ремиссии у 80–90% пациентов.

6.9.1. Диагностика СК

Предварительный диагноз СК устанавливаются на основании клинической картины и подтверждают гистологическим исследованием биоптата пораженного участка кожи, а также выявлением ДНК ВГЧ-8 в участках поражения. Необходимо дифференцировать СК и бациллярный ангиоматоз (возбудитель – *Bartonella spp.*).

6.9.2. Специфическая терапия СК

В связи с быстрым прогрессированием СК у больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется системная терапия. Схемы полихимиотерапии назначает онколог.

Системное лечение показано в следующих случаях:

- поражение СК внутренних органов (легкие, желудочно-кишечный тракт и др.);
- обширное и быстро прогрессирующее распространение опухоли на коже (> 25 элементов);
- наличие выраженных отеков;
- отсутствие реакции на местное лечение.

Более подробно рекомендации по системному лечению СК представлены в табл. 12.

Лечение больного ВИЧ-инфекцией и СК целесообразно начинать с назначения схемы АРТ. Если через 3 мес. после начала АРТ 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 внутримышечно в течение 30 дней.

6.10. Лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией

Среди лимфом (злокачественные новообразования лимфатической системы) выделяют болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и НХЛ, которые наиболее часто регистрируют у больных ВИЧ-инфекцией (в 200–600 раз

чаще, чем среди основного населения). 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 ассоциируется с активной репликацией ВЭБ, других онкогенных вирусов (ВГЧ-8, вируса SV40). Первичную лимфому ЦНС и иммунобластную лимфому в большинстве случаев выявляют у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 100 клеток/мкл. Лимфома Беркитта и лимфогранулематоз могут развиваться даже при отсутствии выраженного снижения количества CD4⁺-лимфоцитов.

Основной клинический синдром при лимфомах – увеличение лимфоузлов. Они плотные, неподвижные или малоподвижные, безболезненные при пальпации. У 60–80% больных выявляют лихорадку, ночные поты и потерю массы тела. Часто имеют место выраженная слабость, недомогание. Почти у 80% больных обнаруживают экстранодальные очаги лимфомы. Наиболее часто эти очаги находят в желудочно-кишечном тракте, 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).

Развитие заболевания при первичной лимфоме головного мозга – подострое в течение 2–8 нед. Количество CD4⁺-лимфоцитов низкое: < 100 клеток/мкл (20% случаев) и < 50 клеток/мкл (80% случаев). Характер неврологических нарушений зависит от локализации лимфомы. Могут иметь место очаговые симптомы (парезы), эпилептические приступы (15% случаев), нейрокогнитивные расстройства [изменение психики, личностных характеристик (60%), нарушение концентрации внимания, воли, памяти]. Характерно наличие головной боли и отсутствие лихорадки, других клинических признаков инфекционного заболевания.

Нормальный состав ликвора отмечают у 30–50% больных. Может иметь место повышение уровня белка.

Содержание клеток (лимфоцитов) в СМЖ может составлять от 0 до 100.

6.10.1. Диагностика первичной лимфомы головного мозга

Обнаружение ДНК ВЭБ в высокой концентрации. Наличие неврологической симптоматики; отсутствие или слабая степень выраженности симптомов интоксикации; отрицательные результаты обследования на наличие антител класса IgG к *T. gondii*; отсутствие четкого клинического улучшения через 2 нед. и положительного эффекта по результатам контрольной МРТ через 4 нед. от начала эмпирической терапии токсоплазмоза; данные МРТ головного мозга [обычно единичные крупные (> 3 см) очаги неправильной формы с выраженным перифокальным отеком, расположенные глубоко в белом веществе, часто вдоль стенки желудочков; характерно комплексное контрастное усиление].

6.10.2. Лечение лимфом

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 АРТ.

7. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции

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

Контакт с ВИЧ при выполнении профессиональных обязанностей – это контакт с кровью или другими представляющими опасность заражения биологическими жидкостями при попадании материала на кожу, имеющую травмы или микротравмы, и особенно под кожу и слизистые оболочки, произошедший при выполнении служебных обязанностей. Профессиональный контакт возможен у медицинских работников и у лиц некоторых других профессий.

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.

Такие субстанции как кал, отделяемое из носовой полости, слюна, мокрота, пот, слезы, моча и рвотные массы не считаются опасными, если они не содержат видимую примесь крови.

По данным исследований, риск инфицирования ВИЧ при парентеральной аварийной ситуации с контаминированным ВИЧ инструментарием (укол, порез) 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.

Увеличивают риск при профессиональных контактах:

- ранение полой иглой;
- глубокое повреждение тканей, попадание загрязненного инструмента в сосуд;
- высокая ВН у источника инфекции.

Постконтактная профилактика состоит из:

- первичной обработки места ранения/контакта;
- назначения при необходимости химиофилактики заражения ВИЧ;
- дальнейшего диспансерного наблюдения пострадавшего (консультирование, лабораторное обследование).

Первичная обработка:

- в случае порезов и уколов немедленно снять перчатки, вымыть руки с мылом. Под струей проточной воды дать крови свободно вытекать из раны до остановки кровотечения, обработать место ранения кожным антисептиком. Не тереть, не давить место ранения, так как дополнительная травматизация тканей может привести к увеличению риска заражения ВИЧ. В случае отсутствия проточной воды кровотечение не останавливать (дождаться, когда оно остановится самостоятельно), обработать место ранения кожным антисептиком. Не рекомендуется использовать сильнодействующие раздражающие средства при обработке места ранения;

- при попадании крови или других биологических жидкостей на кожные покровы это место обмывают водой с мылом и обрабатывают кожным антисептиком;

- при попадании крови и других биологических жидкостей пациента на слизистые оболочки глаз, носа и рта необходимо ротовую полость промыть большим количеством воды; слизистую оболочку носа и глаза обильно и многократно промыть водой или физиологическим раствором (не тереть);

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

- при необходимости как можно быстрее начать прием антиретровирусных препаратов в целях постконтактной профилактики заражения ВИЧ.

7.1. Постконтактная превентивная терапия (химиофилактика) ВИЧ-инфекции

Химиофилактику назначают при:

- аварийных ситуациях (А1), связанных с повреждением кожных покровов;
- попадании контаминированного биологического материала на поврежденную кожу или на слизистые, если источник инфекции:

- больной ВИЧ-инфекцией;
- лицо, имеющее по эпидемиологическим данным высокий риск заражения ВИЧ.

Химиопрофилактика существенно снижает риск инфицирования при аварийных ситуациях, хотя не исключает его полностью. Известно, что вероятность инфицирования после однократного ранения контаминированным ВИЧ инструментарием при применении монотерапии ZDV снижается на 70%. Большая профилактическая эффективность более интенсивных схем (состоящих из 2 или 3 препаратов) не доказана (такие исследования не проводились), но в настоящее время для химиопрофилактики применяются комбинации из 3 антиретровирусных препаратов, обладающие потенциально большей эффективностью, чем монотерапия.

Для достижения максимального эффекта прием антиретровирусных препаратов следует начинать в течение первых 2 ч после аварии. Считается, что от химиопрофилактики, начатой более чем через 72 ч, эффект уже маловероятен, но ее все равно рекомендуется назначить. Перед началом химиопрофилактики проводится консультирование, в ходе которого пострадавший подписывает информированное согласие на ее проведение. В случае отказа медицинского работника от химиопрофилактики проводится повторное консультирование. Если решение пострадавшего не изменилось, отказ подтверждается письменно.

Курс химиопрофилактики составляет 1 мес. В случае достоверного исключения ВИЧ-инфекции у потенциального источника заражения возможно досрочное прекращение проводимой химиопрофилактики.

Стандартная схема постконтактной профилактики заражения ВИЧ:

– LPV/г 0,4/0,1 г 2 раза в сутки + ZDV/ЗТС 0,3/0,15 г 2 раза в сутки (А3).

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 ИП (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 появлении дополнительной информации, ограничивающей применение данной схемы или ее непрерывности, схема корректируется.

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

Не рекомендуются для постконтактной профилактики ddI, NFV, TPV. Ограничения в использовании имеют ABC, NVP, EFV. Использование NVP и ABC возможно только при отсутствии других препаратов. Если единственным из имеющихся препаратов является NVP, должна быть назначена только 1 доза – 0,2 г

(повторный его прием недопустим), затем в течение 48 ч должна быть назначена полноценная схема химиопрофилактики (А3).

Если химиопрофилактика начата с использованием ABC, следует как можно быстрее провести исследование на реакцию гиперчувствительности к нему или провести замену ABC на другой НИОТ (А3).

Из-за потенциальной тератогенности EFV перед его применением женщинам необходимо провести тест на беременность, при получении положительного результата использовать другие препараты. Кроме того, EFV имеет низкий барьер резистентности и нельзя исключить, что у потенциального источника заражения имеется штамм вируса, резистентный к EFV (А3).

Если невозможно сразу назначить полноценную схему ВААРТ, начинают прием 1 или 2 имеющихся в наличии препаратов, затем как можно быстрее схема должна быть расширена (А3).

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.

7.1.1. Обследование потенциального источника заражения

Человека, являющегося потенциальным источником заражения, необходимо опросить о наличии ВИЧ-инфекции, а также (в настоящее время или в анамнезе) вирусных гепатитов, ИППП, воспалительных заболеваний мочеполовой сферы, других заболеваний; провести консультирование относительно менее рискованного поведения, а также провести лабораторное обследование на ВИЧ-инфекцию и гепатиты В и С. Данные исследования проводятся после подписания им письменного информированного согласия.

Возможно короткие сроки после контакта проводится экспресс-тестирование на ВИЧ. Часть того же образца крови передают для исследования на ВИЧ и маркеры гепатитов В и С стандартным методом ИФА. Кроме того, в случае отрицательных результатов исследований образец плазмы или сыворотки из той же порции крови передается для хранения в центр СПИДа, на территории которого произошла авария, для последующего хранения в течение 12 мес.

При наличии на момент аварии признаков острой ВИЧ-инфекции у участников аварии возможно применение молекулярно-биологических методов (ПЦР).

Если источник сообщает, что он инфицирован ВИЧ, выясняют, получал ли он АРТ, уровень его ВН, имеется ли у него резистентность к антиретровирусным препаратам. При необходимости проводят исследование на ВН.

7.1.2. Диспансерное наблюдение за пострадавшим

7.1.2.1. Консультирование пострадавшего

Консультирование проводят в день аварии и далее при каждом посещении. Консультирование проводит врач, назначающий химиопрофилактику, при необходимости привлекаются психолог или психотерапевт.

Важной составляющей консультирования является оказание психологической поддержки пострадавшему медработнику.

В ходе консультирования затрагиваются вопросы:

- риска профессионального инфицирования, сконцентрировав внимание на существенно более низкой вероятности инфицирования при правильном приеме химиопрофилактики;
- возможного появления побочных эффектов получаемых антиретровирусных препаратов. Более подробно следует остановиться на способах и методах преодоления потенциальных нежелательных явлений;
- необходимости использования барьерных методов контрацепции до момента снятия с диспансерного наблюдения. Если пострадавшая – женщина, нужно разъяснить ей нежелательность беременности в период диспансерного наблюдения. При кормлении грудью обсуждается возможность прекращения грудного вскармливания;
- регулярного обследования в период диспансерного наблюдения. Согласовываются даты следующих визитов.

Отсутствие консультирования или его некачественное проведение может негативно сказываться на формировании мотивации к приему антиретровирусных препаратов и последующему наблюдению. Отсутствие у пострадавшего лица необходимой информации может приводить к пренебрежению мерами барьерной контрацепции, что может представлять опасность для половых партнеров.

7.1.2.2. Обследование пострадавшего

Обследование пострадавшего в медицинской аварии проводится для выявления возможного факта инфицирования ВИЧ и другими возбудителями гемотрансмиссивных заболеваний, наличия противопоказаний к применению конкретных антиретровирусных препаратов, контроля за безопасностью химиопрофилактики.

Для исключения ВИЧ-инфекции и гепатитов В и С необходимо:

- опросить пострадавшего о наличии ВИЧ-инфекции, а также (в настоящее время или в анамнезе) вирусных гепатитов, ИППП, воспалительных заболеваний мочеполовой сферы, других заболеваний; провести консультирование относительно менее рискованного поведения. Если пострадавший инфици-

рован ВИЧ, выяснить, получает (или получал) ли он АРТ;

- экспресс-тестирование пострадавшего на ВИЧ проводят в возможно короткие сроки после контакта; вторую часть тех же образцов крови передают на исследование на ВИЧ и маркеры гепатитов В и С стандартным методом ИФА. Свое согласие на тестирование пострадавший выражает письменно подписанием информированного согласия на обследование;
- при получении отрицательных результатов исследований образец плазмы или сыворотки из той же порции крови передается для хранения в центр СПИДа, на территории которого произошла авария, для последующего хранения в течение 12 мес.;
- ИФА ВИЧ и обследование на маркеры гепатитов В и С пострадавшему медработнику проводят через 3, 6 и 12 мес. после аварии;
- при наличии у пострадавшего на момент аварии признаков острой ВИЧ-инфекции возможно применение молекулярно-биологических методов (ПЦР).

Для контроля безопасности ХП:

- при сборе анамнеза выясняют наличие заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой системы, получение лекарственных препаратов для лечения имеющихся заболеваний;

- клинический и биохимический анализы крови проводят непосредственно после аварии, затем на через 2 и 4 нед. химиопрофилактики. При наличии признаков токсического поражения печени или гематологических изменений может потребоваться модификация проводимой химиопрофилактики согласно действующим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции;

- в случае применения в схеме химиопрофилактики ABC необходимо срочное проведение теста на HLA B*5701. При выявлении аллеля или отсутствии возможности проведения теста – скорейшая замена ABC на другой доступный препарат;

- в случае, если пострадавшая – женщина, путем опроса выясняют наличие беременности, грудного вскармливания, прием контрацептивов. Если данных о беременности нет, проводят тест на беременность непосредственно после аварийной ситуации. При положительном результате назначают антиретро-

Таблица 13. Лабораторное обследование пострадавшего медработника после аварийной ситуации

Обследование	Период обследования					
	сразу после аварии	через 2 нед. после начала химиопрофилактики	через 4 нед. после начала химиопрофилактики	через 3 мес. после аварии	через 6 мес. после аварии	через 12 мес. после аварии
Антитела к ВИЧ	+	–	–	+	+	+
Маркеры гепатитов В и С	+	–	–	+	+	+
Клинический анализ крови	+	+	+	+*	+*	–
Биохимический анализ крови	+	+	+	+*	+*	–
Тест на HLA B*5701	+**	–	–	–	–	–
Тест на беременность	+	–	–	–	–	–

*Если в предшествующем анализе были изменения.

**При назначении ABC.

вирусные препараты, разрешенные к применению в период беременности.

При отсутствии уточняющих данных постконтактную профилактику начинают немедленно; при появлении дополнительной информации схема корректируется.

Рекомендации по объему и срокам лабораторного обследования пострадавшего представлены в табл. 13.

Оформление аварийной ситуации проводится в соответствии с установленными требованиями:

– сотрудники ЛПО сообщают о каждом аварийном случае руководителю подразделения, его заместителю или вышестоящему руководителю;

– журнал регистрации несчастных случаев заполняется после каждой аварийной ситуации на производстве;

– травмы, полученные медработниками, учитываются в каждой ЛПО и регистрируются как несчастный случай на производстве с составлением акта о несчастном случае на производстве;

– необходимо провести эпидемиологическое исследование причины травмы и установить связь причины травмы с исполнением медработником служебных обязанностей.

Во всех ЛПО необходимо иметь простую, четкую, доступную всем работникам инструкцию на случай аварии. 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 ч после аварийной ситуации. В уполномоченной ЛПО должны быть определены специалист, ответственный за хранение антиретровирусных препаратов; место их хранения с доступом, в том числе в ночное время и в выходные дни.

8. Основные индикаторы качества оказания медицинской помощи взрослым больным ВИЧ-инфекцией

Процессуальные индикаторы:

1. Пациенту, имеющему показания к АРТ, она назначена¹, и он начал ее получать².

2. При назначении схемы АРТ или ее смены в амбулаторной карте приводится обоснование выбора схемы.

3. При отсутствии вирусологического, иммунологического или клинического эффекта АРТ на любом этапе наблюдения в амбулаторной карте имеется запись с констатацией этого факта, его оценкой и обоснованием дальнейшей тактики АРТ.

Временные индикаторы:

1. Исследование ВН было проведено перед началом АРТ, через 4 и 13 нед. после ее начала.

2. Пациенту с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл или наличием вторичных заболеваний АРТ назначена в течение 2 нед. после определения показаний к ее началу.

3. Исследование количества CD4⁺-лимфоцитов назначается¹ и проводится² при плановых визитах пациентам с отсутствием показаний к АРТ на стадии 3 при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл – не реже 1 раза в 6 мес., а пациентам на других стадиях и с меньшими показателями иммунного статуса – не реже 1 раза в 3 мес.

4. Исследование количества CD4⁺-лимфоцитов и ВН при плановых визитах проводится пациентам, получающим АРТ, не реже 1 раза в 3 мес.³

Профилактические индикаторы:

1. В течение года пациент проходил рентгенологическое обследование грудной клетки.

2. Беременной назначена¹ АРТ, и она ее получает².

3. Пациенту с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл назначена¹ химиопрофилактика туберкулеза, и он ее получает².

4. Пациенту с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток/мкл назначена¹ химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии, и он ее получает².

¹Индикатор качества работы врача.

²Индикатор качества работы учреждения или регионального управления здравоохранением.

³Исключение составляют пациенты, получающие АРТ в течение не менее 1,5 года, при отсутствии у них в течение 6 мес. и более клинических проявлений вторичных заболеваний и количестве CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл и ВН ниже 50 копий/мл в 2 последних исследованиях, проведенных с интервалом в 3 мес. и более. В этом случае плановые исследования количества CD4⁺-лимфоцитов и ВН можно проводить с интервалом в 6 мес.

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 ЦНС, 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 обследова-

ние 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, исследование СМЖ на ВН, проведение исследования 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 ЦНС. 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 АРТ

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

ФИО _____

В начале НЯ _____

Дата рождения: _____

Рост (см) _____ Вес (кг) _____

Пол: Муж Жен Беременность: Нет Да, недель _____

ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ

Запишите все даты в формате дд.мм.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?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо
Если да, указать почему	Привело к смерти	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Угрожало жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Постоянное или длительное снижение трудоспособности/инвалидность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Привело к госпитализации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Увеличило срок госпитализации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Другие медицинские критерии (указать в описании)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Какую схему АРТ принимал пациент во время возникновения НЯ?		_____	_____	_____
Указать срок использования схемы АРТ		_____	_____	_____
Была ли АРТ изменена в связи с НЯ?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Если да, была ли она остановлена?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если да, была ли изменена доза?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Была ли терапия возобновлена?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Если да, появилось ли НЯ повторно?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Связано ли НЯ с: (указать препараты, которые получал пациент)		_____	_____	_____
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать другую возможную причину		_____	_____	_____
Правильно ли была назначена доза препарата?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать препарат и назначенную дозу		_____	_____	_____
Правильно ли пациент принимал препарат?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать препарат и причину отклонения от назначенного режима		_____	_____	_____
Проводилась ли коррекция НЯ?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если да, указать метод коррекции		_____	_____	_____
Исход НЯ (указать только один)		_____	_____	_____
Восстановление исходного состояния		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Неполное восстановление исходного состояния		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Осложнения		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Неизвестно		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Смерть		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Если смерть, было ли НЯ причиной смерти		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если пациент умер, указать дату смерти: _____		_____	_____	_____
Была ли выполнена аутопсия? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет		_____	_____	_____

КОММЕНТАРИИ ИЛИ ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ

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

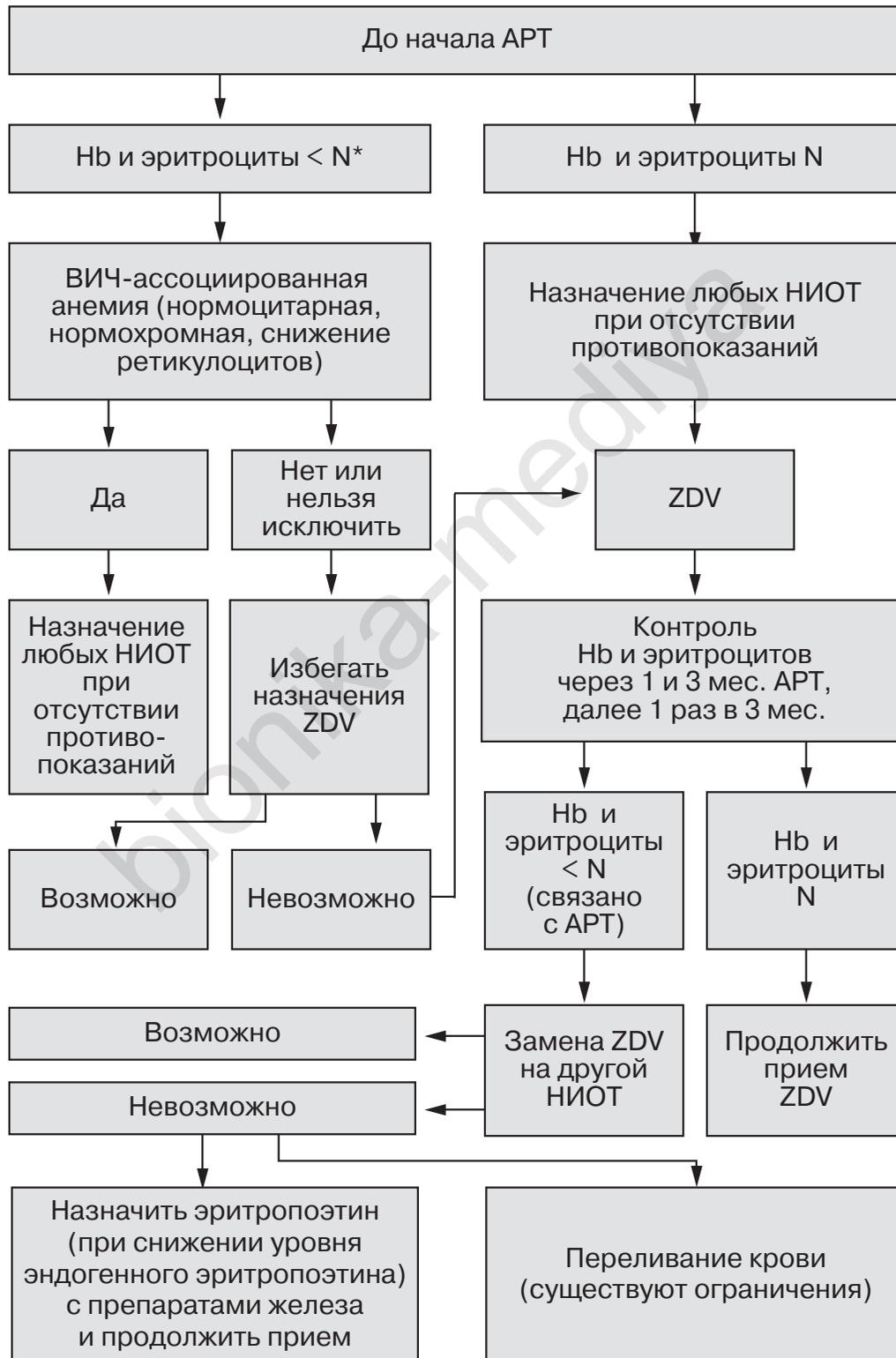
Дата заполнения _____ Подпись лечащего врача _____

Данная форма может использоваться на уровне регионального центра СПИДа для анализа переносимости АРТ.

bionika-mediya

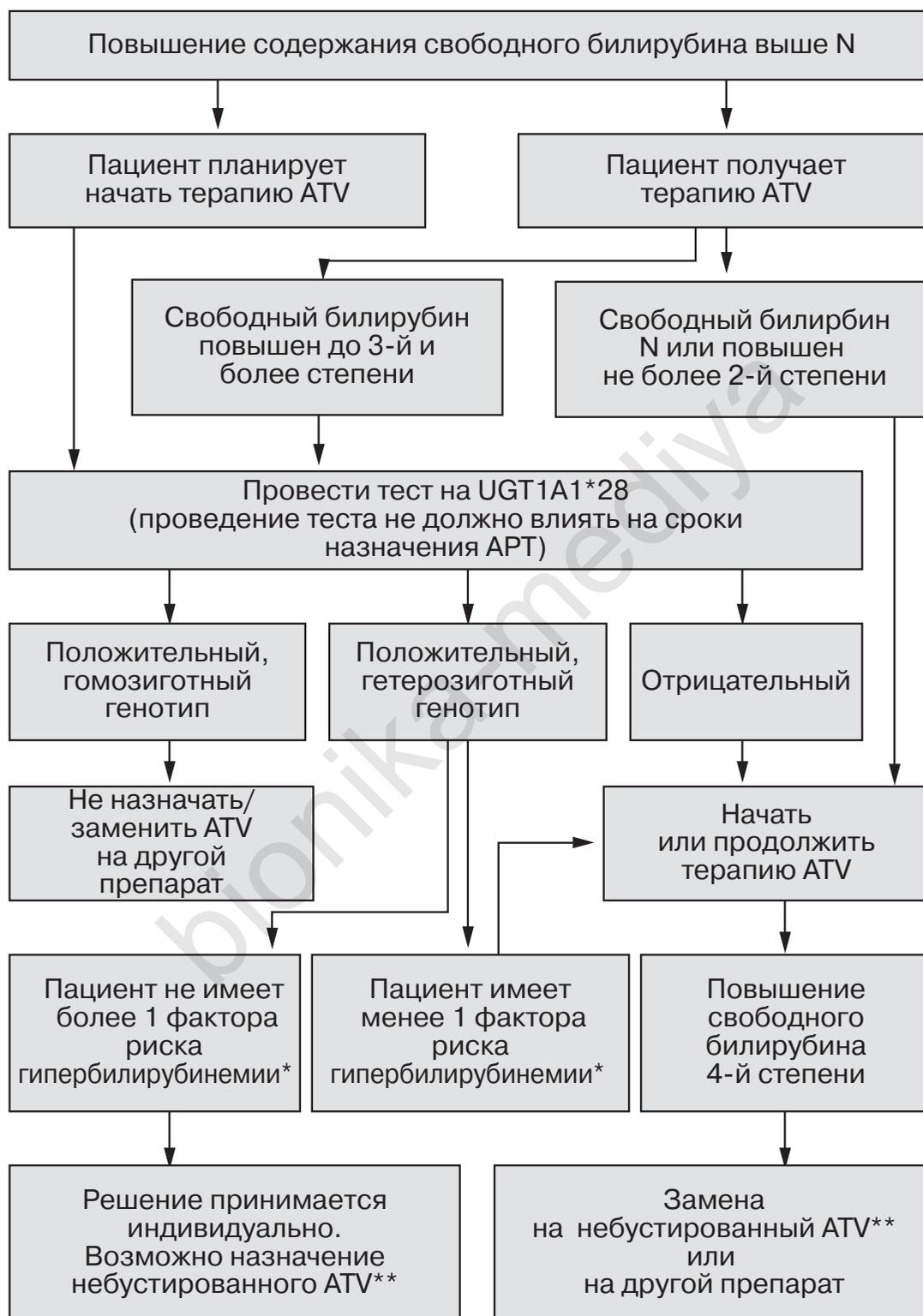
АЛГОРИТМЫ КОРРЕКЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ АРТ

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



*N — норма.

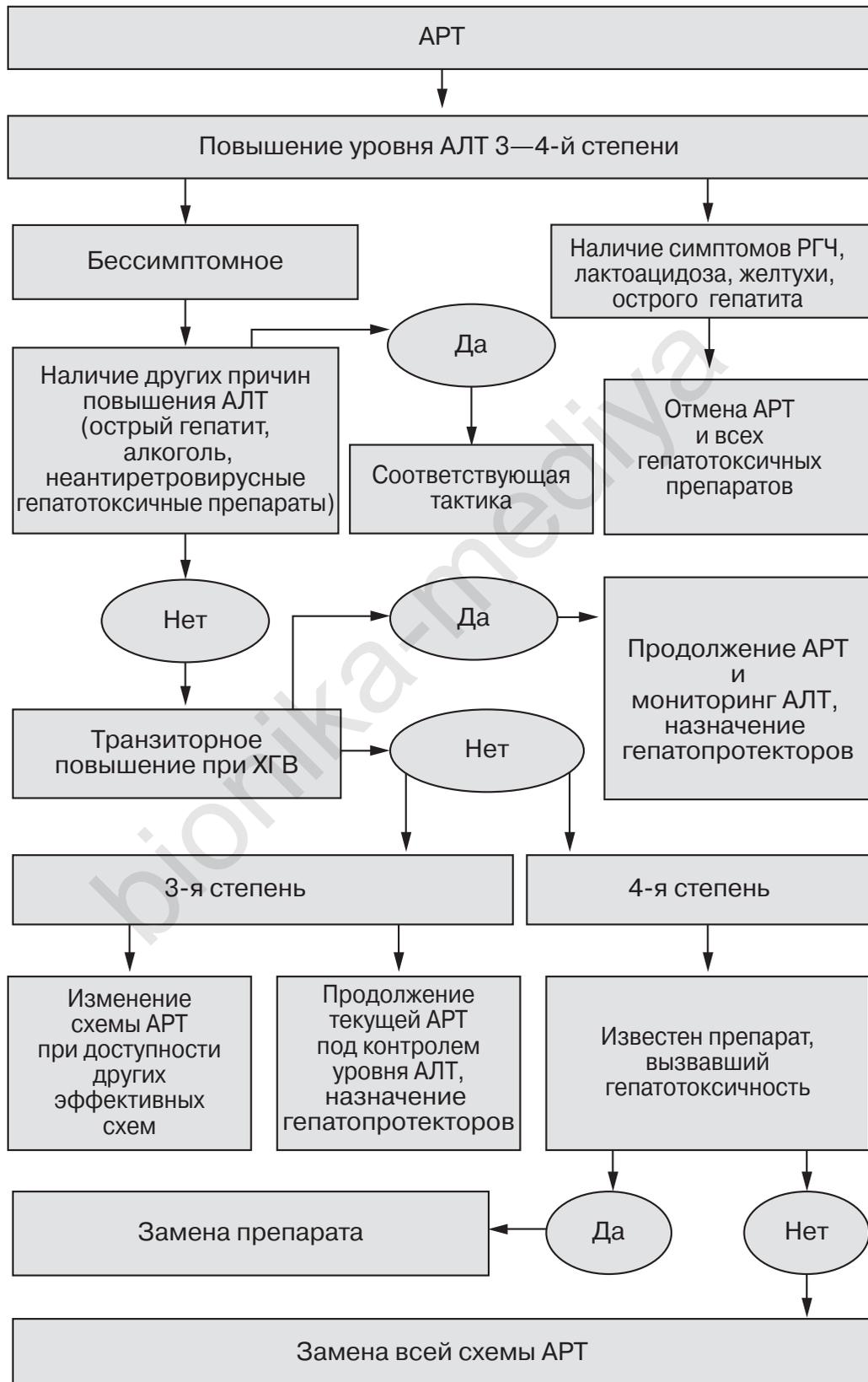
2. Алгоритм коррекции гипербилирубинемии у больных ВИЧ-инфекцией



* Факторы риска гипербилирубинемии – 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-й степени в процессе АРТ



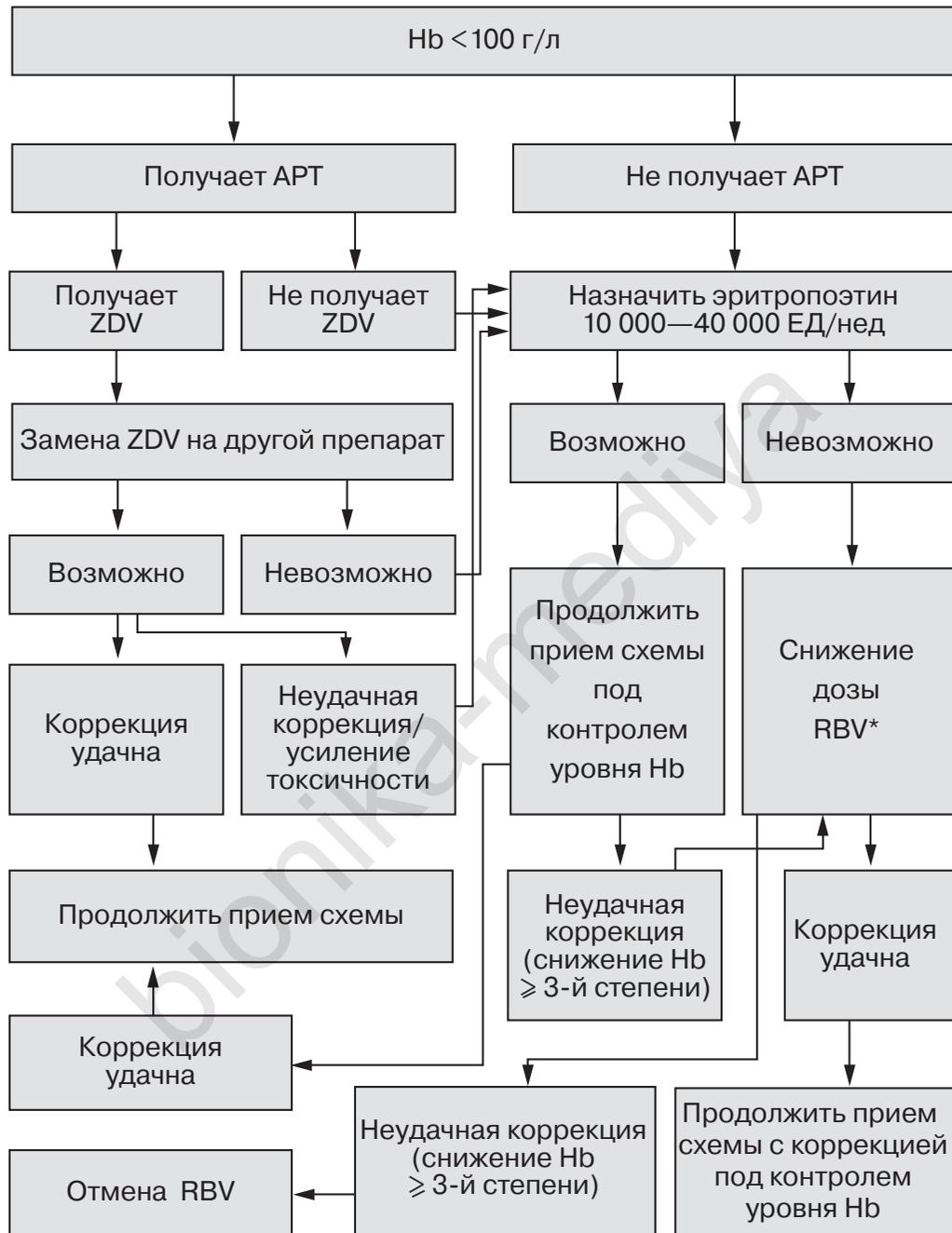
4. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных ВИЧ-инфекций, получающих АРТ



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

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

5. Алгоритм коррекции анемии при проведении противовирусной терапии ХГС



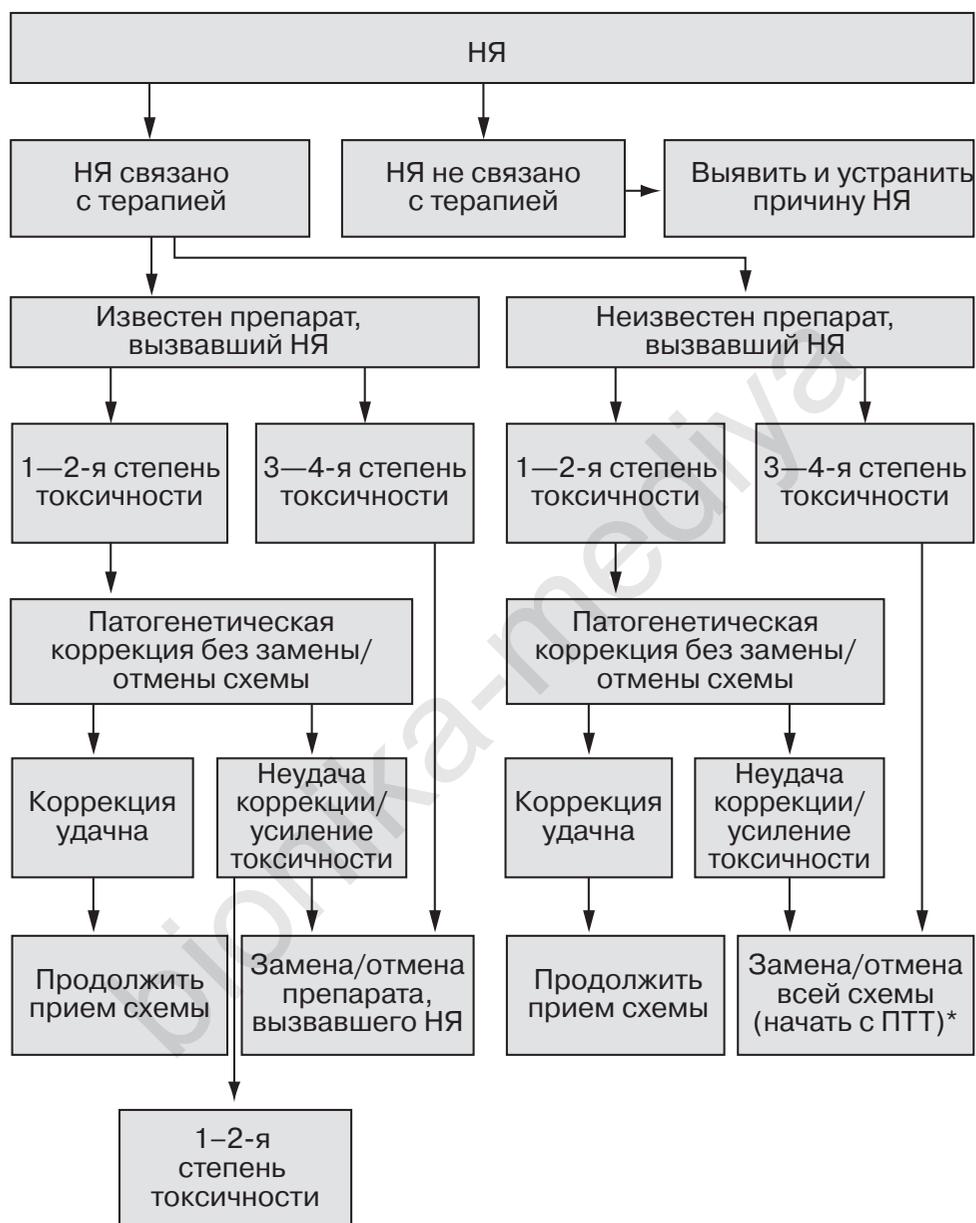
*Избегать снижения дозы в первые 12 нед. терапии.

6. Алгоритм коррекции нейтропении при проведении противовирусной терапии ХГС



*Избегать снижения дозы в первые 12 нед. терапии.

7. Алгоритм коррекции нежелательных явлений (НЯ) при сочетанной АРТ и ПТТ



*Временная отмена схемы с последующим возобновлением после коррекции состояния.

Приложение 5

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Параметры	При постановке на учет	До начала АРТ	При проведении АРТ	Примечания
Липодистрофия				
Измерение объема талии и бедер	+	Ежегодно	Ежегодно	–
Индекс массы тела (ИМТ)	+	Ежегодно	Ежегодно	Рассчитывается по формуле: $\frac{\text{вес, кг}}{(\text{рост, м})^2}$ (см. приложение 6)
Липидный обмен				
ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП	+	Ежегодно	Ежегодно	При необходимости назначения липодснижающей терапии ведение совместно с кардиологом
Индекс атерогенности	–	+	Ежегодно	Рассчитывается по формуле: $\frac{\text{ОХС} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$
Углеводный обмен				
Глюкоза сыворотки натощак	+	Ежегодно	Ежегодно	При значениях > 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 анализ крови: общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, ГГТ, ЩФ, амилаза или липаза	+	Ежегодно	Ежегодно	–
Сокращенный биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ	–	При количестве CD4 ⁺ -лимфоцитов < 500 клеток/мкл – каждые 3 мес.; при количестве CD4 ⁺ -лимфоцитов ≥ 500 клеток/мкл – каждые 6 мес.	Каждые 3 мес.	–
Заболевания почек				
Креатинин	+	Ежегодно	Каждые 3 мес.	–
Мочевина	–	Ежегодно	Ежегодно	При наличии хронических заболеваний почек ведение совместно с нефрологом
Оценка клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта	+	Ежегодно	Ежегодно	Более часто при наличии факторов риска хронических заболеваний почек 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 хронических заболеваний почек 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 клеток/мкл – каждые 6 мес.; при количестве CD4 ⁺ -лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл – каждые 12 мес.	При количестве CD4 ⁺ -лимфоцитов < 200 клеток/мкл – каждые 6 мес.; при количестве CD4 ⁺ -лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл – каждые 12 мес.	Женщинам, живущим половой жизнью
Маммография	–	1 раз в 2 года	1 раз в 2 года	Женщинам старше 40 лет
Альфа-фетопротеин	–	Ежегодно	Ежегодно	Большим с циррозом и большим 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	Интерпретация
≤ 16	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-й степени
35–40	Ожирение 2-й степени
> 40	Ожирение 3-й степени

Индекс массы тела рассчитывается по формуле:
$$\frac{\text{Вес тела (в кг)}}{[\text{рост (в м)}]^2}$$

Например, при росте 183 см (1,83 м) и весе 80 кг индекс массы тела составляет 23,88.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПИДСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИДОМ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)

Абакавир (АВС)

Один из приоритетных препаратов в схемах АРТ первого и второго ряда.

Имеет преимущество перед ZDV у пациентов с анемией и уровнем CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл и перед TDF при снижении минерализации костей и наличии патологии печени. Как альтернативный препарат может применяться у пациентов с непереносимостью TDF или Ф-АЗТ, получающих вместе с АРТ лечение гепатита С, включающее RBV.

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).

АВС входит в состав комбинированных препаратов абакавир/ламивудин (АВС/ЗТС) и абакавир/зидовудин/ламивудин (АВС/ЗДВ/ЗТС), применение которых более предпочтительно, чем применение комбинации данных препаратов по отдельности.

Перед назначением АВС и содержащих его препаратов следует провести тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к АВС (определение гена HLA В*5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата. Чтобы избежать задержки с назначением АРТ при возникновении показаний к ней, проведение этого исследования рекомендуется при постановке пациента на диспансерное наблюдение, а если оно не было проведено тогда, то при назначении АРТ, даже если назначение АВС пока не предполагается. Поскольку носительство гена HLA В*5701 является пожизненным, в дальнейшем необходимости повторять это исследование нет. 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 (ddl)

Применяется преимущественно в схемах второго ряда. В схемах первого ряда может использоваться в сочетании с ЗТС при непереносимости других НИОТ. Не рекомендуется применять в сочетании с d4Т из-за повышения риска развития лактатацидоза, панкреатита, невропатии. У беременных угроза развития лактатацидоза особенно велика, поэтому сочетание d4Т + ddl им противопоказано. Противопоказан пациентам с панкреатитом, в том числе в анамнезе.

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

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

Наиболее удобная лекарственная форма для взрослых – капсулы по 400 мг для пациентов с массой тела > 60 кг и по 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 (ЗТС)

Основной (приоритетный) препарат схем первого ряда. Среди препаратов своего класса обладает (наряду с FTC) наименьшей токсичностью. В составе нуклеозидной основы АРТ может применяться в сочетании с любыми НИОТ, кроме FTC.

Является приоритетным препаратом при проведении АРТ 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 M184V, 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 АРТ применяется в виде таблеток по 150 мг по 2 таблетки 1 раз или по 1 таблетке 2 раза в сутки. 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: АВС/ЗДВ/ЗТС; АВС/ЗТС. ЗДВ/ЗТС; NVP/ЗДВ/ЗТС; TDF/ЗТС.

Зидовудин (ZDV)

Основной (приоритетный) препарат схем первого ряда. Не рекомендуется назначать пациентам с анемией и гранулоцитопенией, а также пациентам, получающим RBV. 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 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/3ТС; ZDV/3ТС; NVP/ZDV/3ТС.

Ставудин (d4T)

В схемах первого ряда применяют как альтернативный препарат при непереносимости ZDV, Ф-А3Т, ABC и TDF.

В схемах второго ряда может применяться при неэффективности этих препаратов.

Не может сочетаться с ZDV и Ф-А3Т (взаимно снижают эффективность), а также с RBV (повышается вероятность развития стеатоза печени).

При длительном (обычно более 1 года) применении высокая 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 лактатацидоза, панкреатита, невропатии (сочетание d4T + ddI допустимо лишь, если невозможно применение никаких других НИОТ). У беременных угроза развития лактатацидоза 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 дозы препарата могут быть снижены, 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 d4T 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, предпочтительный) препарат.

TDF следует отдавать предпочтение у пациентов с выраженной анемией, а также у пациентов, получающих вместе с АРТ лечение гепатита С с применением RBV, или пациентов, которым требуется лечение гепатита В (обладает противовирусной активностью в отношении ВГВ).

Основной побочный эффект – нефротоксичность, развивающаяся обычно через несколько месяцев лечения, реже – в его начале. Также может отмечаться нарушение обмена кальция.

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 осторожность 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). При проведении АРТ по схеме, включающей TDF и ddI, иммунологический ответ может быть хуже, чем при использовании других схем терапии. При сочетании TDF с ATV последний можно применять только в дозе 300 мг в сутки в сочетании с RTV.

Входит в состав комбинированных препаратов TDF/FTC и RPV/TDF/FTC.

Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC)

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

По своему антивирусному действию и спектру побочных эффектов FTC сравним с 3ТС, но обладает несколько большим периодом полувыведения, поэтому больше подходит для приема 1 раз в сутки. 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.

Зарегистрирован как в виде самостоятельного препарата, так и в составе комбинированных препаратов TDF/FTC и RPV/TDF/FTC.

Фосфазид (Ф-А3Т)

В схемах первого ряда применяется как альтернативный препарат.

В схемах второго ряда может применяться, если он (или ZDV, или d4T) не использовался в схемах первого ряда или при исследовании не выявлена резистентность к Ф-А3Т или ZDV.

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

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

Комбинированные препараты

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

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 3 НИОТ – ABC, ZDV и 3ТС. Поскольку такое сочетание уступает по эффективности стандартной комбинации ННИОТ или ИП + 2 НИОТ, ABC/ZDV/3ТС 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 АРТ.

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 пре-

паратов, содержащих АВС, рекомендуется провести тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к АВС (определение гена HLA В*5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата этого теста.

Абакавир/ламивудин (АВС/ЗТС)

Комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме 2 НИОТ – АВС и ЗТС.

Показания и противопоказания к применению соответствуют таковым у препаратов, входящих в состав АВС/ЗТС.

Невиррапин/зидовудин/ламивудин (NVP/ZDV/ЗТС)

Комбинированный препарат, включающий ННИОТ и 2 НИОТ, то есть полную схему АРТ.

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

Зидовудин/ламивудин (ZDV/ЗТС)

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

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

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/тененофовир/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)

Невиррапин (NVP)

В схемах первого ряда рекомендуется (при отсутствии противопоказаний) для лечения женщин, планирующих или не исключаяющих беременность на фоне АРТ, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции. Беременным начинать лечение или химиопрофилактику вертикальной передачи ВИЧ по схемам, содержащими NVP, можно рекомендовать только в качестве альтернативного режима. 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. Из-за высокой вероятности 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.

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).

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

В целях снижения риска развития тяжелой реакции гепатотоксичности в течение первых двух недель применяется в дозе, уменьшенной в 2 раза (200 мг 1 раз в сутки), затем переходят на стандартную дозу (по 200 мг 2 раза в сутки).

Входит в состав комбинированного препарата NVP/ZDV/ЗТС.

Рилпивирин (RPV)

Может применяться у взрослых пациентов в составе альтернативных схем первой линии терапии в стандартной дозе 25 мг (1 таблетка) в сутки. Прием препарата должен сопровождаться 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 отмечались 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.

RPV можно применять 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 (TVR и ВОС), возможно включение RPV в схемы АРТ у больных с коинфекцией, 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 антиретровирусных препаратов, так и у пациентов с непереносимостью ранее проводимой терапии (нарушении со стороны ЦНС, нарушения углеводного и липидного обмена).

Не рекомендуется для применения у пациентов с высокой ВН (РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл) и/или низким (< 200 клеток/мкл) уровнем CD4⁺-лимфоцитов.

Входит в состав комбинированного препарата RPV/TDF/FTC.

Этравирин (ETR)

Согласно инструкции по применению препарата, ETR показан для взрослых пациентов, которые получают антиретровирусные препараты, 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 ЦНС. У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести (класс А или В по Чайлду–Пью) коррекции дозы не требуется. Не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП HCV NS3/4A (TVR и VOS), у больных с коинфекцией.

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

ETR может применяться у пациентов с непереносимостью ранее проводимой терапии (нарушение со стороны ЦНС, нарушения углеводного и липидного обмена).

Эфавиренз (EFV)

Основной (приоритетный, предпочтительный) препарат схемы первого ряда. В схемах второго ряда может применяться у пациентов, получавших ИП (если ранее не было неэффективности ННИОТ). Из-за возможного тератогенного эффекта и недостаточной изученности влияния препарата на последующее психическое развитие ребенка не рекомендуется беременным (особенно в I триместре беременности) и женщинам, не исключающим беременность на фоне АРТ, или женщинам с детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции. Однако если женщина забеременела на фоне эффективной терапии EFV и хорошо переносит ее, замена препарата не рекомендуется, но может быть осуществлена по выбору женщины.

Не рекомендуется пациентам с психическими расстройствами (в том числе в анамнезе) и работающим по ночам, если их работа требует концентрации внимания.

Назначается в дозе 600 мг (суточная доза в 1 таблетке). Изучается возможность снижения дозы до 400 мг в сутки при развитии побочных эффектов.

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⁺-лимфоцитов < 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 АРТ, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции (только в бустированном виде (ATV/r)).

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

Приоритетный препарат при проведении АРТ 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.

Препарат принимают 1 раз в сутки. Капсулы по 200 мг предназначены для приема препарата в небустированном виде; капсулы по 150 и 300 мг предназначены для приема препарата в сочетании со 100 мг RTV. При совместном применении с антацидными и буферными препаратами снижается концентрация ATV в плазме крови, поэтому ATV следует принимать за 2 ч до или через 1 ч после приема таких препаратов. 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/r (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. При сочетании TDF с ATV последний можно применять только в дозе 300 мг в сутки в сочетании с RTV.

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 АРТ и профилактики вертикальной передачи ВИЧ у беременных.

Лопинавир/ритонавир (LPV/r)

Бустированный ИП ВИЧ, содержащий в 1 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 АРТ; женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции; пациентов с уровнем АЛТ (АСТ) более чем в 2,5 раза выше ВГН, пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов < 50 клеток/мкл.

Применяется в виде таблеток по 200/50 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки), независимо от приема пищи. Таблетки можно хранить при температуре от 15 до 30 °С.

Приоритетный 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) независимо от приема пищи.

У больных туберкулезом, получающих рифампицин, в качестве приемлемого режима LPV/r 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/r дозе 400/100 мг 2 раза в сутки + RTV 300 мг 2 раза в сутки).

Один из основных препаратов при проведении АРТ 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)

В настоящее время практически вышел из употребления при лечении взрослых. Как приемлемый препарат может применяться в альтернативных схемах АРТ. 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 небустированном 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) 1 раз в сутки. В схемах второго ряда применяется только в бустированном виде 2 раза в сутки.

Может применяться независимо от приема пищи и применения антацидов, что позволяет данному препарату иметь свою нишу в ряду пациентов, нуждающихся в назначении ИП.

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.

Применяется в дозе по 100 мг 1 или 2 раза в сутки в зависимости от схемы приема основного ИП.

Саквинавир (SQV)

В схемах первого и второго ряда может использоваться как альтернативный препарат. 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)

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).

Вследствие плохой переносимости (появление камней в почках, нарушения углеводного и липидного обмена) используется только при невозможности применения или неэффективности других ИП и практически вышел из употребления.

Типранавир (TPV)

Применяется преимущественно в схемах резерва при развитии резистентности к другим ИП в виде капсул по 250 мг в сочетании с 200 мг RTV 2 раза в сутки во время еды.

Наиболее значимыми побочными эффектами являются головная боль, диспепсические явления. Препарат может значительно повышать уровень холестерина и триглицеридов в крови. Плохая переносимость препарата связана в основном с необходимостью сочетать его с большой дозой RTV.

Антациды могут значимо снизить концентрацию TPV. С осторожностью применяется в сочетании с препаратами, влияющими на свертываемость крови и при указаниях на аллергию к сульфаниламидным препаратам. Не рекомендуется сочетать с препаратами, содержащими эстрогены (часто возникает сыпь); нельзя сочетать с рифампицином и делавирдином.

Противопоказания: гиперчувствительность, умеренная и тяжелая печеночная недостаточность, кровоизлияния в анамнезе, гемофилия и некоторые другие заболевания крови, характеризующиеся нарушениями свертывания.

Плохая переносимость TPV в основном связана с необходимостью сочетать его с высокой дозой RTV (400 мг в сутки).

Ингибиторы слияния

Энфувиртид (ENF)

Применяют в схемах резерва в виде подкожных инъекций по 90 мг 2 раза в сутки в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. Возможно применение как приемлемого препарата у пациентов, получающих одновременно АРТ и ПТТ, включающую рифампицина.

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир (RAL)

Применяют в таблетках по 400 мг (по 1 таблетке 2 раза в сутки) в схемах первого и второго ряда и в схемах резерва.

В схемах первого ряда может применяться преимущественно у пациентов с переносимостью или невозможностью применения НИОТ и ИП.

Может применяться в схемах АРТ у больных туберкулезом, получающих ПТТ, включающую рифампицин. При этом RAL назначают в дозе 800 мг 2 раза в сутки.

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

Как альтернативный препарат рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы; пациентам 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.

Может применяться в стандартной дозировке у детей с 6 лет и с массой тела не менее 25 кг. У детей в возрасте 2–11 лет может применяться в форме жевательных таблеток по 25 мг и 100 мг (рассчитывается по массе тела так, чтобы максимальная суточная доза RAL не превышала 300 мг 2 раза в сутки).

Долутегравир (DTG)

Применяется в дозе 50 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки независимо от приема пищи в схемах первого и второго

ряда и в схемах резерва. У пациентов с резистентностью к ИИ (документированной или подозреваемой клинически) рекомендованная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Обладает более высоким барьером резистентности, чем RAL.

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

В схемах первого ряда как альтернативный препарат может применяться у пациентов с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы; у пациентов в возрасте старше 50 лет или с нарушением углеводного или липидного обмена, с непереносимостью или невозможностью применения НИОТ и ИП.

Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому может применяться при лечении пациентов с нейрокognитивными нарушениями.

Может применяться в схемах АРТ у больных туберкулезом, получающих ПТТ, включающую рифампицин. При этом DTG назначают в дозе 50 мг 2 раза в сутки.

Для DTG не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП ВГС – TVP, ВОС и симепревиrom, в связи с чем возможно включение DTG в схемы АРТ у больных, получающих лечение этими препаратами.

Имеются данные о повышении риска психических расстройств и суицидального поведения на фоне приема DTG, что не было отмечено в процессе клинических испытаний препарата. Вопрос требует дальнейшего изучения.

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

Блокаторы CCR5-рецепторов

Маравирок (Maraviroc, MVC)

Блокатор CCR5-рецепторов, 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:

- все ИП, за исключением TPV/r, увеличивают концентрацию MVC, что требует снижения его дозы до 150 мг 2 раза в сутки;
- EFV и ETR снижают концентрацию MVC что требует увеличения его дозы до 600 мг 2 раза в сутки.

Снижение дозы MVC до 150 мг 2 раза в сутки требуется также при применении кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, нефазодона, телитромицина, ВОС, TPV.

Увеличение дозы MVC до 600 мг 2 раза в сутки требуется также при применении рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина.

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.

С осторожностью применяется при сердечно-сосудистых заболеваниях (в том числе, при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда в анамнезе, ортостатической гипотензии в анамнезе), а также при приеме гипотензивных препаратов.

Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2016. №6 (приложение)

ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Бионика Медиа»

bionika media

117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57.
<http://www.bionika-media.ru>

Председатель Совета директоров: Красивская И.Г.
Генеральный директор: Огурцов Д.А.
Зам. генерального директора по медицинским изданиям: Власова А.В.

Размещение рекламы:
ООО «Бионика Медиа»

Руководитель Департамента по рекламе
в медицинской прессе: Корнеев А.С.
Менеджер по рекламе:
Титова А.В.
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: reklama@bionika-media.ru

Заведующая редакцией
Н.В. Биятова

Адрес редакции:

111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора

E-mail: epidinf@yandex.ru; crie@pcr.ru
www.epidemiology-journal.ru

ISSN 2226-6976



Арт-директор
Лындина М.А.

Дизайн и верстка:
Полякова М.И.,
Смирнов А.И.

Подписка и распространение:
Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Индексы по каталогу «Роспечать»
72537 — на полугодие
83259 — на год

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты и диссертаций на соискание
ученых степеней доктора и кандидата наук.

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 13. Тираж 5000 экз. Отпечатано в ООО «РИММИНИ», 121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, строение 32а.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни»
Актуальные вопросы» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа»
Подписано в печать 27.11. 2016

Свидетельство ПИ № ФС77-59439 от 22.09.2014 г. Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) © ООО «Бионика Медиа»