

СОГЛАСОВАНО
Главный внештатный специалист
Минздрава России по
инфекционным болезням у детей,
директор ФГБУ НИИДИ ФМБА
России
академик РАН, профессор



Ю.В.Лобзин

№ _____ от 25.01. 2016 г.

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Правления
Международной общественной
организации «Евро-азиатское
общество по инфекционным
болезням» и Межрегиональной
общественной организации
«Ассоциация врачей-
инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»



Ю.В. Лобзин

№ _____ от 25.01.2016 г.

СОГЛАСОВАНО
Главный внештатный специалист
Минздрава России по проблемам
диагностики и лечения ВИЧ-инфекции,
профессор



Е.Е.Воронин

№ _____ от 25.01. 2016 г.

ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ

Клинические рекомендации (протокол лечения)

Организации-разработчики:

«Научно-практический Центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей» ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России;
Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора;
Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням»;
Общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО).

Коллектив авторов:

- Афониная
Лариса Юрьевна** Заместитель главного врача по медицинской части ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» - «Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей» МЗ РФ, Доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова МЗ РФ, к.м.н.
- Воронин
Евгений Евгеньевич** Главный врач ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, Руководитель «Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей» МЗ РФ, Профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова МЗ РФ. Главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, д.м.н., профессор
- Покровский
Вадим Валентинович** Заместитель директора ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Руководитель Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Академик РАН, д.м.н., профессор
- Фомин
Юрий Алексеевич** Главный специалист ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» - «Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей» МЗ РФ, Доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова МЗ РФ, к.м.н., доцент
- Юрин
Олег Геральдович** Ведущий научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Заместитель руководителя Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, д.м.н.

Рецензент:

- Рахманова Аза
Гасановна** Заместитель главного врача по лечебно-диагностической и научной работе СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Профессор кафедры социально значимых заболеваний Первого СПб Государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Главный инфекционист Комитета по здравоохранению СПб, д.м.н., профессор

Клинические рекомендации «Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей» обсуждены и утверждены:

- Национальным научным обществом инфекционистов на VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (30.03-01.04.2015г);
- на расширенном заседании Профильной комиссии по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции при главном внештатном специалисте Минздрава России по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции в рамках Международной научно-

практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку» (10-11.06.2015г).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	4
Сокращения	5
Введение	8
1. Диагностика ВИЧ-ИНФЕКЦИИ у детей	10
1.1. ДЕТИ, РОЖДЕННЫЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЯМИ, В ВОЗРАСТЕ ДО 18 МЕСЯЦЕВ _____	10
1.2. ДЕТИ ДРУГИХ КАТЕГОРИЙ _____	14
2. Определение стадии ВИЧ-инфекции и иммунной категории	15
2.1. НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (ПО СТАДИЯМ РОССИЙСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ, 2006 Г.) _____	15
2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ _____	16
3. Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей	17
4. Антиретровирусная терапия у детей	20
4.1. ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ПОДГОТОВКА К АРВТ _____	20
4.2. АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ДЕТЕЙ _____	23
4.3. ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ СТАРТОВОЙ АРВТ _____	26
4.4. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ _____	31
4.5. ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕБЕНКА ПЕРЕД НАЧАЛОМ И В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ АРВТ _____	35
4.6. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ АРВТ _____	38
4.7. ПРИЧИНЫ И ТАКТИКА ИЗМЕНЕНИЯ СХЕМЫ АРВТ _____	39
4.8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АРВТ. ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АРВТ ВТОРОЙ ЛИНИИ И ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ _____	43
Индикаторы качества оказания медицинской помощи ребенку с ВИЧ-инфекцией...	49
Литература.....	51
Приложение 1	52
ДОЗИРОВАНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ _____	52
Приложение 2	60
СТАДИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ПО ТАННЕРУ _____	60
Приложение 3	62
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 15 ЛЕТ _____	62
Приложение 4	64
ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПОДРОСТКА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ВОЗРАСТЕ 15 ЛЕТ И СТАРШЕ _____	64

АННОТАЦИЯ

Рекомендации «Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей» (Клинические рекомендации /протокол лечения) составлены на основе современных доказательных практик и предназначены для врачей педиатров, неонатологов, инфекционистов, эпидемиологов, организаторов здравоохранения, инфекционистов, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов. Доказательной базой для рекомендаций явились публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE. Оценка значимости рекомендаций приведена в соответствии с классификацией уровней их достоверности и доказательности (рейтинговой схемой).

Коды МКБ-10:

V20-V24. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]

V20. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней

0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции
1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций
2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания
3. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций
4. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза
5. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов
6. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (ранее *carinii*)
7. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций
8. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней
9. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненными инфекционных и паразитарных болезней

V21. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований

0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши
1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта
2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом
3. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей
4. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований
5. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований
6. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных злокачественных новообразований

V22. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней

0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии

1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита
 2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома
 7. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках
- В23. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний**
0. Острый ВИЧ-инфекционный синдром
 1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями (персистентной) генерализованной лимфаденопатии
 2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках
 8. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний
- В24. Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная**
- F02.4. Деменция при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (В22.0+)*
- R75. Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ] – неокончательные результаты обследования у младенцев*
- 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]*

Детализация оценки рекомендаций

<i>Настоятельность</i>	<i>Уровень доказательности</i>
A Строгая рекомендация	I Результаты рандомизированных клинических исследований у детей и взрослых
B Рекомендация умеренной силы	II Результаты надлежащим образом планированных нерандомизированных или обсервационных когортных исследований с длительным периодом наблюдения у детей и/или взрослых
C Возможный вариант	III Мнение экспертов

СОКРАЩЕНИЯ

АРВП	Антиретровирусные препараты
АРВТ	Антиретровирусная терапия
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВН	Вирусная нагрузка – количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИП	Ингибиторы протеазы ВИЧ
ИФА	Иммуноферментный анализ
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
НК ВИЧ	Нуклеиновые кислоты ВИЧ
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
Ф-АЗТ	Фосфазид
ЦНС	Центральная нервная система
АВС	Абакавир
АТV	Атазанавир
ddI	Диданозин
DRV	Дарунавир
d4T	Ставудин
EFV	Эфавиренз
ЕМА	Агентство по лекарственным препаратам Европейского Союза
ЕТR	Этравирин
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США
FPV	Фосампренавир
IDV	Индинавир
LPV/RTV	Лопинавир/ритонавир
NFV	Нелфинавир
NVP	Невиррапин
RAL	Ралтегравир
RTV, r	Ритонавир
SQV-INV	Саквинавир-ингибитор (твердые капсулы)
TDF	Тенофовир
T-20	Энфувиртид
ZDV	Зидовудин
ЗТС	Ламивудин

ВВЕДЕНИЕ

Главная задача АРВТ у детей на современном этапе – не просто выживаемость, но *сохранение здоровья для полной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни.*

Клинический протокол составлен с целью обеспечения наиболее эффективного противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации среди целевых групп населения и усиления мероприятий по улучшению качества и продолжительности жизни у детей с ВИЧ-инфекцией.

В Протоколе представлены: порядок выявления ВИЧ-инфекции у детей, подходы к диспансерному наблюдению детей с ВИЧ-инфекцией, показания к проведению антиретровирусной терапии (АРВТ), методы и схемы применения антиретровирусных препаратов (АРВП) у детей, методы контроля эффективности и безопасности АРВТ у детей.

Для детей первых лет жизни основным фактором риска заражения является рождение от ВИЧ-инфицированной матери; для детей подросткового возраста – половые контакты с больными ВИЧ-инфекцией, внутривенное употребление психоактивных веществ; для детей всех возрастных групп – переливание крови и ее препаратов, использование контаминированного ВИЧ медицинского инструментария.

Заражение ребенка от матери может произойти внутриутробно, в родах, а также при вскармливании грудным молоком женщины, инфицированной ВИЧ.

Учитывая неуклонный рост числа ВИЧ-инфицированных детей в России, необходимо принимать регулярные меры по оптимизации специфического лечения ВИЧ-инфекции. АРВТ должна быть доступной и проводиться в рамках комплексной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей проводится на основании определения генетического материала ВИЧ и/или антител к ВИЧ в зависимости от возраста ребенка.

Антиретровирусная терапия назначается детям с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция», нуждающимся в специфическом лечении.

Решение о необходимости начала АРВТ принимается на основании оценки клинических, иммунологических и вирусологических параметров с учетом возраста ребенка и психосоциального статуса ребенка и лиц,

осуществляющих уход за ребенком. В процессе проведения АРВТ осуществляется комплексный контроль ее эффективности и безопасности с использованием анамнестических, клинических и лабораторных методов. Смена препаратов в процессе проведения специфического лечения ВИЧ-инфекции антиретровирусными препаратами производится на основании оценки его эффективности и безопасности с учетом клинико-лабораторных данных.

1. ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

1.1. ДЕТИ, РОЖДЕННЫЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЯМИ, В ВОЗРАСТЕ ДО 18 МЕСЯЦЕВ

Цель диагностики – сохранение здоровья детского населения путем раннего выявления ВИЧ-инфекции и назначения антиретровирусной терапии (АРВТ).

Показания к обследованию:

- ВИЧ-инфекция у матери
- обнаружение у матери антител к ВИЧ.

Порядок обследования ребенка на НК ВИЧ:

- метод выявления ДНК ВИЧ является предпочтительным (АII)
- при наличии высокого риска заражения исследование может проводиться в первые 48 часов жизни в родильном доме (нельзя исследовать кровь из пуповины) и в возрасте 14-21 день (СIII)
- первое обязательное обследование на НК ВИЧ проводится через 2-4 недели после окончания профилактического курса АРВТ для раннего выявления ВИЧ-инфекции (АI):
 - при получении (+) результата второе обязательное исследование рекомендуется провести в кратчайшие сроки количественным методом определения РНК ВИЧ и при получении второго (+) результата начать антиретровирусную терапию (АI)
 - при получении (-) результата второе обязательное исследование провести в возрасте 4 – 6 месяцев (АII)
- ребенок, получающий грудное вскармливание, в дополнение к указанным срокам должен быть обследован на НК ВИЧ после его полного прекращения: через 4-6 недель, 3 месяца и 6 месяцев
- при получении положительного результата определения НК ВИЧ на любом этапе обследования следует в кратчайшие сроки провести исследование вирусной нагрузки.

Получение двух и более равнозначных результатов обследования на НК ВИЧ является лабораторным критерием:

- наличия ВИЧ-инфекции – при положительных результатах
- отсутствия ВИЧ-инфекции – при отрицательных результатах.

При получении лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции (исследование НК ВИЧ) ребенок подлежит клинико-лабораторному

обследованию для установления диагноза ВИЧ-инфекции у специалиста (клиническая стадия (КС), иммунная категория (ИК), сопутствующие заболевания и состояния) и решения вопроса о начале антиретровирусной терапии (АРВТ).

При наличии лабораторных критериев отсутствия ВИЧ-инфекции (исследование НК ВИЧ) ребенок подлежит дальнейшему диспансерному наблюдению до прекращения циркуляции материнских антител в его крови по результатам исследования на антитела к ВИЧ методом иммуноферментного анализа - ИФА (АИ).

При получении минимум двух отрицательных результатов исследования на нуклеиновые кислоты ВИЧ (минимум одно из них проведено через 2-4 недели после окончания профилактического курса АРВТ и минимум одно проведено в возрасте старше 4 месяцев) и минимум двух отрицательных результатов исследований на антитела к ВИЧ (с интервалом не менее 1 месяца), а также при отсутствии грудного вскармливания ребенок в возрасте старше 6 месяцев может быть снят с диспансерного учета по решению комиссии.

Ребенок, получавший грудное вскармливание, может быть снят с диспансерного учета при отсутствии НК ВИЧ и получении минимум двух отрицательных результатов исследований на антитела к ВИЧ (с интервалом не менее 1 месяца), проведенных минимум через 6 месяцев после полного прекращения грудного вскармливания.

Снятие с диспансерного учета по ВИЧ-инфекции детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, при использовании методов молекулярной диагностики проводится в возрасте 6 месяцев и старше при одновременном наличии следующих условий:

- получены два и больше отрицательных результата исследования ДНК ВИЧ (и/или РНК ВИЧ), одно из которых выполнено через 2-4 недели после окончания профилактического курса АРВТ и одно – в возрасте 4 месяца и старше;
- получены два и больше отрицательных результата исследования на антитела к ВИЧ методом ИФА;
- отсутствуют клинические проявления ВИЧ-инфекции;
- ребенок не прикладывался к груди ВИЧ-инфицированной женщины;

- отсутствует выраженная гипогаммаглобулинемия¹ на момент исследования крови на антитела к ВИЧ.

¹ Уровень сывороточных гамма - глобулинов снижен на два и более стандартных отклонения или содержание в сыворотке IgG < 500 мг/дл, IgM < 40 мг/дл.

Таблица 1

Тактика ведения ребенка ВИЧ-инфицированной матери при обследовании методами, направленными на выявление нуклеиновых кислот ВИЧ

<i>Возраст ребенка</i>	<i>Показания</i>	<i>Тактика в зависимости от результата</i>	
		<i>(+) (НК ВИЧ выявлена)</i>	<i>(-) (НК ВИЧ не выявлена)</i>
Первые 48 часов жизни	Высокий риск ВИЧ-инфекции	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - перейти на лечебную схему ВААРТ ¹	Обследовать в 14-21 день жизни
14-21 день жизни	Высокий риск ВИЧ-инфекции	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - перейти на лечебную схему ВААРТ ¹	Обследовать через 2-4 недели после окончания профилактического курса АРВТ
через 2-4 недели после окончания профилактического курса АРВТ	Обязательное исследование	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - начать ВААРТ ¹	Обследовать в возрасте 4-6 месяцев
4-6 месяцев	Обязательное исследование для детей с предыдущими (-) результатами	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - начать ВААРТ ¹	- обследовать на антитела к ВИЧ - решить вопрос о снятии с диспансерного учета
через 4-6 недель, 3 месяца и 6 месяцев после прекращения грудного вскармливания	Обязательные исследования для детей, прикладывавшихся к груди	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - решить вопрос о начале ВААРТ ¹	При получении трех (-) результатов: - обследовать на антитела к ВИЧ - решить вопрос о снятии с диспансерного учета

¹ при получении двух положительных результатов обследования

1.2. ДЕТИ ДРУГИХ КАТЕГОРИЙ

К другим категориям относятся дети:

- в возрасте старше 18 месяцев, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями
- любого возраста без перинатального контакта по ВИЧ-инфекции.

Показания к обследованию:

- ВИЧ-инфекция у матери
- Факторы риска ВИЧ-инфекции (гемоконтактным и/или половым путем)
- Наличие клинических проявлений и лабораторных отклонений, характерных для ВИЧ-инфекции (раздел 2.1).

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей этих категорий проводится так же, как и у взрослых – на основании результатов обследования на антитела к ВИЧ методом ИФА с подтверждением в иммунном блоте (ИБ), в соответствии с российскими рекомендациями (АИ).

При получении лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции (выявление антител к ВИЧ) ребенок подлежит клинико-лабораторному обследованию для установления диагноза ВИЧ-инфекции у специалиста (клиническая стадия, иммунная категория, сопутствующие заболевания и состояния) и решения вопроса о начале антиретровирусной терапии (АРВТ).

У небольшой доли детей (находящихся на искусственном вскармливании с рождения) циркуляция материнских антител может продолжаться до 24-месячного возраста. В этой ситуации рекомендуется провести дополнительное исследование на НК ВИЧ.

Снятие с диспансерного учета по ВИЧ-инфекции детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, не обследованных молекулярно-диагностическим методом, проводится в возрасте 18 месяцев и старше при одновременном наличии следующих условий:

- Получены два отрицательных результата исследования на антитела к ВИЧ методом ИФА;
 - отсутствует выраженная гипогаммаглобулинемия на момент исследования крови на антитела к ВИЧ;
 - отсутствуют клинические проявления ВИЧ-инфекции;
- ребенок не прикладывался к груди ВИЧ-инфицированной женщины в течение последних 12 месяцев.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ИММУННОЙ КАТЕГОРИИ

2.1. НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (ПО СТАДИЯМ РОССИЙСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ, 2006 Г.)

В стадии 3:

- персистирующая генерализованная лимфоаденопатия.

В стадии 4А:

- снижение массы тела менее чем на 10%;
- длительная необъяснимая гепатоспленомегалия;
- грибковое поражение ногтей;
- ангулярный хейлит;
- рецидивирующие язвенные поражения полости рта;
- персистирующий/рецидивирующий необъяснимый паротит;
- опоясывающий герпес;
- рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, синусит, тонзиллит).

В стадии 4Б:

- персистирующая необъяснимая диарея (более 14 дней);
- персистирующая необъяснимая лихорадка (более 30 дней);
- персистирующий кандидоз полости рта в возрасте старше двух месяцев;
- волосистоклеточная лейкоплакия языка;
- язвенно-некротический гингивит или периодонтит;
- туберкулез лимфатических узлов;
- туберкулез легких;
- тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии;
- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- анемия с уровнем гемоглобина < 80 г/л;
- нейтропения $< 0,5 \times 10^9$ /л;
- тромбоцитопения $< 50 \times 10^9$ /л.

В стадии 4В:

- синдром истощения;
- пневмоцистная пневмония;
- тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, исключая пневмонию (менингит, инфекции костей и суставов, эмпиема и др.);
- инфекция, вызванная вирусом простого герпеса – персистирующие более 30 дней поражения кожи и слизистых, язвенно-некротические формы, висцеральная форма;
- ВИЧ-энцефалопатия;
- кандидоз пищевода, трахеи, бронхов;
- цитомегаловирусная инфекция, начавшаяся в возрасте старше 1 месяца

- ретинит, поражение центральной нервной системы и других внутренних органов;
- токсоплазмоз мозга в возрасте старше 1 месяца;
- внелегочный туберкулез;
- криптококковый менингит;
- ВИЧ-миокардиодистрофия;
- первичные лимфомы.

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Таблица 2

Классификация иммунных нарушений у детей в соответствии с возрастом

<i>Иммунная категория</i>	<i>Содержание CD4-лимфоцитов в зависимости от возраста</i>			
	<i>< 11 месяцев</i>	<i>12-35 месяцев</i>	<i>36-59 месяцев</i>	<i>> 5 лет</i>
	<i>% CD4</i>			<i>абс. количество в мм³ или % CD4</i>
1. Отсутствие иммунодефицита или незначительный	> 35	> 30	> 25	> 500
2. Умеренный иммунодефицит	30–35	25–30	20–25	350–499
3. Выраженный иммунодефицит	25–29	20–24	15–19	200–349
4. Тяжелый иммунодефицит	< 25	< 20	< 15	< 200 или < 15%

3. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Наблюдение ВИЧ-инфицированного ребенка осуществляется совместно врачом-педиатром по месту жительства и педиатром - специалистом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (ЦППБ СПИД). Регулярные медицинские обследования - основа оценки физического и психомоторного развития, заболеваемости и лабораторных показателей у ВИЧ-инфицированных детей.

Наблюдение ВИЧ-инфицированного ребенка врачом-педиатром и врачами-специалистами осуществляется на общих основаниях в сроки, определяемые возрастом ребенка и планом диспансерного наблюдения в соответствии с возрастом ребенка.

При каждом визите ребенка проводится оценка социального и психологического статуса самого ребенка и лиц, осуществляющих уход за ним.

Частота наблюдения в ЦППБ СПИД ребенка с ВИЧ-инфекцией, не получающего АРВТ, определяется характером клинических и лабораторных показателей:

- при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции (стадия 3 по Российской классификации ВИЧ-инфекции 2006г. [РК, 2006]) и иммунных нарушений (ИК 1) обследование ребенка осуществляется не реже 1 раза в 6 месяцев (АШ);
- при наличии клинических проявлений ВИЧ-инфекции (стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции (2А, 2Б, 2В по РК, 2006), хроническая ВИЧ-инфекция – стадии 4А, 4Б, 4В, 5 по РК, 2006) и/или снижении показателей иммунного статуса до 2 и 3 иммунных категорий ребенок осматривается и обследуется не реже 1 раза в 3 месяца (АШ).
- Дети первых двух лет жизни подлежат наблюдению и обследованию не реже 1 раза в 3 месяца (АШ)

Клиническое обследование

Клиническая картина при ВИЧ-инфекции у ребенка складывается из следующих составляющих:

- проявления ВИЧ-инфекции (генерализованное увеличение лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки, энцефалопатия, синдром истощения, цитопенический синдром);

- проявления вторичных заболеваний инфекционного (так называемые оппортунистические инфекции) и неинфекционного генеза;
- проявления заболеваний, связанных с ВИЧ общими путями инфицирования (ВИЧ-связанные заболевания);
- проявления сопутствующих заболеваний/состояний, могущих повлиять на течение ВИЧ-инфекции.

Во время каждого визита ребенка врач-педиатр оценивает психомоторное и физическое развитие ребенка, собирает анамнез, выявляет клинические проявления ВИЧ-инфекции, вторичных и ВИЧ-связанных заболеваний, сопутствующую патологию. По результатам клинического обследования следует определять клиническую стадию ВИЧ-инфекции, ВИЧ-связанные и сопутствующие заболевания.

Лабораторные исследования

Определяющими показателями, позволяющими прогнозировать течение ВИЧ-инфекции, являются процентное содержание и абсолютное количество CD4-Т-лимфоцитов и «вирусная нагрузка» - количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы, определяемое молекулярным методом.

Для оценки течения ВИЧ-инфекции проводят исследования:

- иммунный статус (CD4-Т-лимфоциты) – методом проточной цитометрии (АП);
- определение уровня РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка) (АП);
- гематологические показатели (клинический анализ крови: исследование уровней гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы) (АП);
- биохимические показатели крови (исследование уровней общего белка, альбумина, глобулиновых фракций, общего билирубина, глюкозы, аспартат – трансаминазы, аланин – трансаминазы, креатинина, мочевины) (АП);
- общий анализ мочи (АП);
- направленные на выявление вторичных заболеваний (клинические, лабораторные, инструментальные) (АП).

Подробное описание и кратность обследования у детей, получающих АРВТ – см. раздел 4.

Прогрессирование ВИЧ – инфекции у детей происходит быстрее, чем у взрослых, особенно в первые 5 лет жизни (наиболее драматично ВИЧ –

инфекция развивается у детей первого года жизни). Показатели CD4 – лимфоцитов (CD4) имеют большое значение для оценки степени прогрессирования ВИЧ – инфекции. При оценке CD4 у детей младше 5 лет наиболее важное значение имеет их процентное содержание, а у детей в возрасте 5 лет и старше – абсолютное количество (АП).

Показатели ВН, обычно низкие у детей при рождении, могут достигать очень высоких значений к середине первого года жизни, постепенно снижаясь в дальнейшем до уровня плато. У детей старше года показатели ВН совместно с показателями CD4 могут иметь прогностическое значение: при ВН более 100.000 коп/мл уровень смертности у детей с тяжелым иммунодефицитом в 1,3 раза выше, а при отсутствии тяжелого иммунодефицита – в 2,4 раза выше, чем при ВН \leq 100.000 коп/мл (средний возраст 3,4 года).

4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Главная задача АРВТ у детей на современном этапе – сохранение здоровья для полной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни.

Цели антиретровирусной терапии у детей – увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества путем создания условий для формирования, сохранения и восстановления иммунной системы и предотвращения клинического прогрессирования заболевания, а также профилактика передачи ВИЧ – инфекции. Основным механизмом достижения этих целей – максимальное и надежное подавление репликации ВИЧ в организме ребенка с помощью антиретровирусных препаратов.

4.1. ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ПОДГОТОВКА К АРВТ

Принятие решения о начале АРВТ должно основываться на оценке возраста, клинических проявлений ВИЧ-инфекции у ребенка, содержания CD4-Т-лимфоцитов в периферической крови, результатах исследования уровня РНК ВИЧ в плазме (вирусная нагрузка) и с учетом возраста ребенка (табл. 3).

Возрастные показания для начала АРВТ

- возраст ребенка - младше 1 года (первые 12 недель жизни – АI; с 13 недель до 12 месяцев - АII)

Клинические показания для начала АРВТ (независимо от CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки)

- стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции: 2В (по РК, 2006) (АI)
- стадия вторичных заболеваний: 4А, 4Б и 4В независимо от фазы, 5 (по РК, 2006) (АI)

Иммунологические показания для начала АРВТ (независимо от клинических проявлений и вирусной нагрузки)

- дети от 1 года до 3 лет – CD4 менее 1 000 кл/мм³ или < 25% (АII)
- дети от 3 до 5 лет – CD4 менее 750 кл/мм³ или < 25% (АII)
- дети 5 лет и старше – CD4 менее 350 кл/мм³ (АI) или 350 – 500 (ВII)

Вирусологические показания для начала АРВТ (независимо от клинических проявлений и CD4)

- ВН > 100 000 коп/мл (АII)

Другие показания для начала АРВТ:

- активный туберкулез (АII);

- хронический вирусный гепатит С – у детей 3 лет и старше независимо от стадии ВИЧ-инфекции и уровней CD4 и РНК ВИЧ (АII);
- хронический вирусный гепатит В, если показано его лечение – независимо от стадии заболевания и уровней CD4 и РНК ВИЧ (ВIII);
- заболевания, требующие длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики) (СIII);
- беременность (АI);
- эпидемиологические показания: инфицированному ВИЧ партнеру в дискордантной паре (АI).

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

Таблица 3

Показания к назначению АРВТ у детей и подростков

Показание	Возраст			
	< 1 года	≥ 1 < 3 лет	≥ 3 < 5 лет	≥ 5 лет
Клинические проявления	Независимо (АI/АII)	стадии 2В, 4А, 4Б, 4В, 5 (АI)		
CD4	Независимо (АI/АII)	<25% <1000 кл/мм ³ (АII)	<25% <750 кл/мм ³ (АII)	<350 кл/мм ³ (АI) ≥350 < 500 кл/мм ³ (ВII)
Вирусная нагрузка	Независимо (АI/АII)	> 100.000 коп/мл (ВII)		
Активный туберкулез		Независимо от других показателей (АII)		
ХВГС			Независимо от других показателей (АII)	
ХВГВ, если показано его лечение		Независимо от других показателей (ВIII)		
Иммуносупрессивная терапия		Независимо от других показателей (СIII)		
Дополнительные показания у подростков: - Беременность (АI) - Инфицированному ВИЧ партнеру в дискордантной паре (АI)				

Факторы приверженности

имеют большое значение при решении вопроса о начале АРВТ: рекомендуется провести консультирование до начала лечения с детьми и/или родителями (лицами, осуществляющими уход) (АИИ) – при их нежелании начать лечение АРВТ может быть отложена с учетом клинико – лабораторных показателей и психо – социального статуса.

Действия при выявлении показаний к назначению АРВТ

Подготовка к АРВТ заключается в оценке состояния ребенка и консультировании ребенка (соответственно возрасту) и/или ухаживающих за ним лиц

Перед началом АРВТ ребенок подлежит полному клинико-лабораторному обследованию (раздел 4.4).

Важнейшим условием проведения АРВТ у ребенка является готовность и способность его самого или лиц, осуществляющих уход за ним, выполнить все назначения врача. По результатам консультирования врач делает выводы о социально-психологическом статусе ребенка или лиц, ухаживающих за ребенком, и об их способности соблюдать правила хранения, дозирования препаратов и выполнять режимные моменты.

Основные вопросы, требующие обязательного обсуждения перед началом АРВТ:

- важность строгого соблюдения режима АРВТ (временной, пищевой, водный режим и другие режимные моменты)
- возможные побочные действия антиретровирусных препаратов (АРВИ)
- случаи, в которых необходимо обратиться к врачу
- признаки частых заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей, требующие срочной диагностики и лечения
- профилактика вторичных инфекций, в том числе пневмоцистной пневмонии; важность проведения профилактических прививок
- вскармливание и питание ВИЧ-инфицированного ребенка: оптимальный рацион, рекомендации по применению пищевых добавок, особенности питания при наличии нарушений аппетита или способности принимать пищу. Для детей первого года жизни необходима консультация по искусственному вскармливанию
- возможность развития синдрома восстановления иммунитета, сопровождающегося временным ухудшением клинического состояния,

разъяснение, что это является показателем эффективности проводимой терапии и не является основанием для ее отмены или прерывания.

Консультирование детей необходимо проводить с начала АРВТ и продолжать в процессе лечения, меняя его форму и содержание в соответствии с возрастными особенностями ребенка.

После проведения консультирования лицо, несущее юридическую ответственность за ребенка в возрасте до 15 лет, подписывает информированное согласие на проведение АРВТ (Приложение 3). По достижении 15 лет подросток имеет право на сохранение врачебной тайны и подписывает информированное согласие самостоятельно (Приложение 4).

При отказе одного из родителей или иного законного представителя лица, не достигшего возраста 15 лет, либо законного представителя лица, признанного в установленном законом порядке недееспособным, от медицинского вмешательства, необходимого для спасения его жизни, медицинская организация имеет право обратиться в суд для защиты интересов такого лица. Законный представитель лица, признанного в установленном законом порядке недееспособным, извещает орган опеки и попечительства по месту жительства подопечного об отказе от медицинского вмешательства, необходимого для спасения жизни подопечного, не позднее дня, следующего за днем этого отказа (ФЗ РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ).

4.2. АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ДЕТЕЙ

Необходимым условием проведения АРВТ является постоянное и достаточное снабжение антиретровирусными препаратами в лекарственных формах, соответствующих возрасту ребенка.

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции у детей могут быть использованы следующие АРВП:

- *ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ* (действуют на ранней стадии репликации вируса, препятствуют синтезу вирусной ДНК):
 - а) нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазид);
 - б) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (невирапин, этравирин, эфавиренз);
- *ингибиторы протеазы ВИЧ* (действуют на поздней стадии репликации вируса, после интеграции вирусной ДНК в геном клетки, препятствуют расщеплению полипротеинов Gag – Pol на отдельные белки и

созреванию вирусной мРНК): атазанавир, дарунавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, фосампренавир;

- *ингибиторы слияния* (препятствуют проникновению вируса в клетку: энфувиртид);
- *ингибиторы интегразы ВИЧ* (препятствуют встраиванию ДНК ВИЧ в генетический материал клетки – мишени): ралтегравир, долутегравир.

Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

При использовании НИОТ в составе схем, недостаточно подавляющих репликацию вируса, происходит быстрое развитие лекарственной устойчивости к этим препаратам. Развитие лекарственной устойчивости возможно после формирования единственной точечной мутации (ламивудин).

Спектр токсичности НИОТ:

- способны ингибировать митохондриальную ДНК-полимеразу (γ -полимераза), в связи с чем возможны различные побочные эффекты (среди них – нечастые, но очень серьезные: лактоацидоз, стеатоз печени, панкреатит, миопатия, кардиомиопатия, периферическая нейропатия);
- по способности ингибировать γ -полимеразу *in vitro* НИОТ располагаются следующим образом: наибольшая – диданозин, затем ставудин, затем зидовудин, наименьшая – ламивудин, тенофовир, абакавир;
- при приеме абакавира у 5% больных развивается такое серьезное осложнение, как реакция гиперчувствительности, которая может носить характер угрожаемого жизни состояния.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

ННИОТ обладают довольно низким барьером резистентности, вследствие чего возможно быстрое развитие лекарственной устойчивости при нарушении режима приема препаратов. ННИОТ обладают перекрестной резистентностью: при развитии лекарственной устойчивости к одному из препаратов развивается устойчивость к другим препаратам этой группы. Обладают высокой биодоступностью.

Спектр токсичности ННИОТ:

- реакция гиперчувствительности – самая частая среди всех АРВП (сыпи);
- не рекомендуется использовать эфавиренз у девочек детородного возраста, имеющих половые контакты (тератогенность);

- в связи с возможной тяжелой иммуноопосредованной гепатотоксичностью не рекомендуется использовать невирапин у детей в возрасте старше 13 лет при следующих показателях CD4-лимфоцитов: у девочек с абсолютным количеством CD4-лимфоцитов >250 клеток/мкл и у мальчиков с абсолютным количеством CD4-лимфоцитов >400 клеток/мкл.

Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП)

ИП обладают высокой биодоступностью, имеют высокий барьер резистентности.

ИП метаболизируются в печени системой цитохрома P450 (как и многие другие лекарственные препараты) и могут выступать в качестве индуктора этого фермента, обладают широким спектром лекарственных взаимодействий, в частности:

- следует с осторожностью их использовать у детей, получающих туберкулостатики (нельзя – с рифампицином)
- у детей, получающих ингибиторы протеазы, сложно дозировать противогрибковые препараты («азолы»), т.к. концентрация последних возрастает в 3 раза.

Спектр токсичности ИП:

- следует с осторожностью назначать их детям с нарушениями липидного и углеводного обмена (могут вызывать липодистрофию),
- осторожно использовать у детей с рахитом в активной фазе (могут вызывать остеопороз).

Ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ)

ИИ обладают высокой биодоступностью, препараты первого поколения имеют сравнительно низкий барьер резистентности. Основной путь метаболизма представлен процессом глюкуронизации, опосредованной ферментом уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза, выведение осуществляется через кишечник и почки. Обладают нешироким спектром лекарственных взаимодействий.

Спектр токсичности ИИ:

- ИИ хорошо переносятся; среди побочных действий отмечены лекарственная сыпь, тошнота, диарея, головная боль, повышение уровня креатинфосфокиназы.

Ингибиторы слияния (ИС)

Энфувиртид обладает высокой биодоступностью, нешироким спектром лекарственных взаимодействий, вводится подкожно. Не используется в схемах стартовой терапии.

Спектр токсичности энфувиртида:

- препарат хорошо переносится; среди побочных действий отмечены частые реакции в местах инъекций, редко – реакция гиперчувствительности.

4.3. ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ СТАРТОВОЙ АРВТ

Приведенная ниже информация о способах назначения детям АРВП может отличаться от сведений в аннотациях к препаратам, составленных производителями. При выборе схем АРВТ были учтены рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения; Педиатрической Европейской Сети по Лечению ВИЧ – инфекции (PENTA); Панели экспертов по АРВТ и ведению детей с ВИЧ – инфекцией (Департамент здравоохранения США); а также инструкции к АРВП, утвержденные Администрацией по пищевым и лекарственным продуктам (U.S. FDA) и Европейским Медицинским Агентством (EMA).

ВИЧ обладает высокой репликативной активностью и мутагенностью, т.е. способностью варьировать свою РНК и таким образом вырабатывать жизнеспособные мутации в присутствии АРВП. Эффективным способом подавления размножения ВИЧ и преодоления формирования резистентности к АРВП является назначение высокоактивной АРВТ, формирование высокой приверженности лечению и достижение неопределяемых уровней ВН в течение длительного времени.

Основой высокоактивной АРВТ является применение минимум трех препаратов одновременно для подавления различных стадий развития вируса, т.е. относящихся к различным классам. Чаще всего в качестве стартовой терапии у детей используют комбинацию из двух нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы и одного препарата из группы ингибиторов протеазы или из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы: 2 НИОТ + 1 ИП или 2 НИОТ + 1 ННИОТ.

АРВТ 1^й линии: это первая (стартовая) схема, назначаемая пациенту, не получавшему ранее АРВТ и удовлетворяющему критериям начала АРВТ в соответствии с национальным протоколом.

Комбинации АРВП делят на предпочтительные, альтернативные и используемые в особых случаях. В качестве стартовой терапии рекомендуется назначить предпочтительные препараты/схемы. Альтернативные схемы включают препараты с более выраженными побочными эффектами, либо более сложные в дозировании и др. и могут быть применены в случае, когда выявлены противопоказания для назначения предпочтительных препаратов/схем, обусловленные различными причинами (отклонения лабораторных показателей, возможные лекарственные взаимодействия, ожидаемые непереносимость и токсичность, возрастные особенности и другие). К категории используемых в особых случаях отнесены АРВП, которые, чаще всего, менее изучены у детей, либо имеют возрастные особенности применения и т.д.

Таблица 4

Схемы стартовой АРВТ в зависимости от возраста ребенка

		<i>Возраст</i>				
		< 1 года	≥ 1 г < 3 л	≥ 3 л < 6 л	≥ 6 л < 12 л	≥ 12 лет
<i>Предпочтительные</i>						
НИОТ	ZDV+ddI ABC*+3TC ¹	ABC*+3TC ²	ABC*+3TC	ABC*+3TC	TDF+FTC ABC*+3TC ³	
3 ^й препарат	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV+r LPV/r EFV	ATV+r DRV+r EFV	
<i>Альтернативные</i>						
НИОТ	ZDV+3TC	ZDV+3TC	ZDV+3TC TDF+3TC	ZDV+3TC TDF+3TC	ZDV+3TC	
3 ^й препарат		RAL	NVP DRV+r RAL	NVP DRV+r RAL	NVP LPV/r RAL	
<i>Особые случаи</i>						
НИОТ	ddI+3TC					
3 ^й препарат	FPV+r				DTG	

Примечания:

- * Перед назначением ABC необходимо провести исследование на HLA В*5701
- ¹ добавить ZDV третьим НИОТ, если назначен NVP (продолжать до снижения ВН < 50 коп/мл, затем ZDV отменить)
- ² добавить ZDV третьим НИОТ, если назначен NVP у детей с высокой ВН и/или поражением ЦНС (продолжать до снижения ВН < 50 коп/мл, затем ZDV отменить)
- ³ В сочетании с EFV и ATV+r – при ВН < 100 000 коп/мл

Комбинации препаратов для стартовой АРВТ у детей

2 НИОТ:

- среди НИОТ рекомендуется отдавать предпочтение ламивудину, вторым препаратом рекомендуется выбрать абакавир, а у подростков – тенофовир
- не рекомендуется назначать зидовудин детям при наличии анемии, тромбоцитопении, лимфопении, а если эти отклонения развились на фоне применения зидовудина, следует заменить его на абакавир или (у подростков) – на тенофовир.

Третий препарат в схеме:

- рекомендуется отдать предпочтение лопинавиру/ритонавиру в возрасте до 12 лет (в настоящее время это единственный комбинированный ИП), эфавирензу (у детей с 3 лет), бустированному атазанавиру (в возрасте старше 6 лет), бустированному дарунавиру (с 12 лет), невирапину (в возрасте младше 3 лет);
- ННИОТ считаются наиболее предпочтительными у детей, получающих рифампицин, или противогрибковые препараты «азолы»;
- при невозможности лечения предпочтительными препаратами у детей в возрасте 2 лет и старше можно применить ралтегравир, у детей в возрасте 3 и старше лет – невирапин, у детей от 3 до 12 лет – бустированный дарунавир, у детей старше 12 лет- лопинавир/ритонавир;
- невирапин не рекомендуется назначать детям первого года жизни, если он применялся у матери и/или ребенка для профилактики передачи ВИЧ;
- при невозможности начать или продолжить АРВТ предпочтительными и альтернативными препаратами рекомендуется назначить детям младше 1 года - бустированный фосампренавир, детям 12 лет и старше - долутегравир;
- небустированные ИП не рекомендуется использовать у детей, однако, назначение некоторых из них без ритонавира в ряде сложных ситуаций может считаться оправданным.

В возрасте старше 3 лет рекомендуется перевести ребенка на прием таблетированных форм препаратов (как только позволит дозировка и ребенок начнет глотать таблетки/капсулы).

При выборе схем АРВТ у подростков в возрасте старше 16 лет применимы российские рекомендации и протоколы по лечению взрослых.

Возрастные ограничения использования АРВИ у детей в РФ:

- наиболее проблематичным является выбор НИОТ у детей первых 12 недель жизни, поскольку ламивудин и абакавир одобрены FDA и ЕМА для лечения детей в возрасте с 3 месяцев (зидовудин и диданозин могут быть

назначены с рождения). Однако, учитывая интересы ребенка, многолетний международный опыт их применения в данной возрастной группе, а также данные рандомизированного клинического исследования HPTN 040/PACTG 1043, решение о необходимости назначения данных препаратов может быть принято коллегиально;

- применение других АРВП также может быть ограничено возрастом, указанным в российских инструкциях к препаратам. В этих случаях возможно руководствоваться рекомендациями по применению АРВП (Приложение 1) и интересами пациента, принимая коллегиальное решение о необходимости назначения данных препаратов.

АРВП, их схемы и сочетания, которые не рекомендуется использовать у детей:

- монотерапия
- битерапия двумя НИОТ
- эфавиренз у девушек детородного возраста, имеющих половые контакты (тератогенность)
- невирапин: у подростков с 4 и 5 стадиями по Таннеру с абсолютным количеством CD4-лимфоцитов >250 клеток/ мм^3 у девочек и >400 клеток/ мм^3 у мальчиков
- энфувиртид в возрасте младше 16 лет и в качестве препарата стартовой терапии
- сочетание ставудин + диданозин
- любая комбинация следующих препаратов – зидовудин, ставудин, фосфазид.

Перед назначением ребенку любого антиретровирусного препарата необходимо изучить вложенную в упаковку аннотацию.

Правила расчета доз АРВП и особенности применения АРВП у детей

При назначении АРВП производится расчет разовой и суточной дозы для каждого препарата в зависимости от возраста, массы тела или поверхности тела ребенка.

Дозы рассчитывают либо в мг/кг массы тела, либо в мг/ м^2 поверхности тела. Важно придерживаться стандартного метода расчета доз, чтобы сделать удобной возможную коррекцию.

Наиболее адекватным у детей, особенно раннего возраста, признан расчет дозы препарата на квадратный метр поверхности тела. Наиболее простой способ – использование номограмм для вычисления поверхности тела по массе и росту по Графорду.

Для определения величины поверхности тела ребенка можно использовать следующую формулу:

$$M^2 = \sqrt{(\text{РОСТ в СМ} \times \text{ВЕС в КГ})/3600}$$

Дозы АРВП рекомендуется корректировать (не превышая допустимых терапевтических) при изменении массы тела на 10% и более, в противном случае фармакокинетика препаратов со временем станет недостаточно эффективной, что может привести к возникновению резистентных штаммов ВИЧ.

Помимо расчета адекватной дозы препарата, необходимо четко установить часы, в которые будут даваться лекарства (отдельно для каждого препарата): при 1-кратном приеме препарат дается каждые 24 часа, при 2-кратном – каждые 12 часов.

При подозрении на возможные нарушения режима приема препаратов или при выявлении недостаточной приверженности АРВТ рекомендуется отдавать предпочтение простым схемам с небольшими количествами лекарственных препаратов, их высоким барьером резистентности и минимально возможными побочными действиями.

Несвоевременный прием препарата или пропуск приема препарата являются недопустимыми. Подбор препаратов с одинаковыми часами приема способствует повышению приверженности лечению.

При назначении АРВП детям необходимо учитывать особенности дачи препаратов в связи с приемами пищи (так, ИП необходимо давать ребенку во время еды). Некоторые АРВП нельзя давать вместе - в одно время; некоторые – нельзя принимать вместе с антацидами, туберкулостатиками. Большинство АРВП нельзя запивать соком грейпфрута. Перед назначением АРВП необходимо изучить наставление по его применению и тщательно следовать рекомендациям.

Повторный прием АРВП допускается при рвоте, которая является частым побочным действием большинства АРВП у детей (особенно раннего возраста) в первые дни (иногда недели) лечения. Это побочное действие не

должно явиться причиной немедленной отмены лечения. Как показывает практика, со временем дети хорошо адаптируются к приему АРВП даже с неприятными вкусовыми качествами. Если рвота возникает менее, чем через 30 минут после приема препарата, необходимо повторно дать полную разовую дозу.

В первые дни лечения АРВП (с возможным одновременным приемом) следует давать с интервалом примерно 30 минут, затем, по мере привыкания ребенка, сокращать интервал между приемом разных препаратов до нескольких минут. Нельзя смешивать в одной емкости разные жидкие и порошковые формы АРВП!

Ведение дневника, особенно в первые месяцы лечения, в котором сам ребенок или его родители, или лица, осуществляющие уход, фиксируют все принятые дозы АРВП и отмечают все побочные эффекты терапии, существенно помогает лечащему врачу оценить безопасность и эффективность терапии и при необходимости провести своевременную коррекцию.

4.4. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

С целью повышения эффективности АРВТ путем повышения приверженности лечению рекомендуется:

- **пути достижения** максимально возможной приверженности лечению необходимо обсудить до начала АРВТ и каждый раз при изменении схемы (АШ)
- **приверженность лечению** необходимо обсуждать на каждом визите, совместно осуществляя поиск методов по ее поддержанию или повышению (АШ)
- в дополнение к мониторингу ВН рекомендуется использовать еще как минимум 1 метод контроля приверженности лечению (АП)
- по возможности, назначать схему с приемом препаратов 1 раз в сутки (АІ)
- для повышения и поддержания приверженности лечению рекомендуется не применять юридические способы воздействия, а установить доверительные отношения с ребенком и его семьей и обозначить обоюдодоприемлемые цели лечения (АП)

Стратегии, направленные на повышение приверженности АРВТ

1. Базовые

1.1. установление доверительных отношений и обозначение

обоюдовыгодных целей лечения

- 1.2.получение осознанного согласия на лечение и соблюдение приверженности
- 1.3.выявление заболеваний, состояний и факторов, которые могут способствовать снижению приверженности и их возможная коррекция
- 1.4.установление круга лиц, которые могут помочь ребенку в формировании и поддержании приверженности (родители, семья, друзья, равные консультанты)
- 1.5.информирование ребенка и лиц, осуществляющих уход за ним, о критической роли приверженности в успехе АРВТ
- 1.6. обозначение цели достижения приверженности – прием более 95% назначенных препаратов
- 1.7.консультирование детей и лиц, осуществляющих уход, по вопросам тесной связи приверженности и устойчивости к АРВП, о возможных трудностях в дальнейшем выборе препаратов
- 1.8.разработка плана лечения, который хорошо понятен ребенку и его родителям и выполним для них
- 1.9.проведение практического занятия по приему АРВП под руководством медицинского работника
- 1.10. возможная госпитализация ребенка в первые дни/недели приема препаратов для контроля приема и переносимости, а также обучения родителей и самих детей.

2. Медицинские

- 2.1.выбор по возможности наиболее простой терапевтической схемы с наименее возможным количеством препарата
- 2.2.выбор режима приема препаратов, наиболее отвечающего ежедневной активности ребенка и его родителей
- 2.3.выбор препаратов с наиболее приятными органолептическими свойствами; обсуждение возможности улучшения вкуса препаратов
- 2.4.обсуждение перечня пищевых продуктов, назначаемых одновременно с АРВП
- 2.5.тщательный подбор препаратов с учетом возможных лекарственных взаимодействий
- 2.6.оценка возможности проглатывать таблетки и обучение ребенка

3. Долговременные

- 3.1. мониторинг приверженности на каждом визите и, при необходимости, между визитами (по телефону или патронаж)
- 3.2. постоянная поддержка, поощрение и выражение понимания тех трудностей, которые испытывает ребенок и его семья
- 3.3. использование обучающих материалов (расписание приема препаратов, книжки, календари, картинки, стикеры и пр.)
- 3.4. использование стимулирующих материалов (коробочки для таблеток, таймеры, будильники и пр.)
- 3.5. регулярное наблюдение у специалиста и использование телефонных звонков, телефонных сообщений для напоминаний о приверженности АРВТ
- 3.6. организация участия детей и их родителей в группах взаимопомощи, консультации «равный-равному», занятия в «школе пациента», индивидуальное консультирование (последнее особенно важно для подростков, пациентов с депрессией, потребителей наркотиков)
- 3.7. организация приема препаратов под наблюдением медицинских работников на дому, на амбулаторном приеме или, в исключительных случаях, стационарно
- 3.8. введение жидких форм АРВТ через желудочный зонд.

Правила, позволяющие добиться соблюдения режима терапии:

- установить, кто будет ухаживать за ВИЧ-инфицированным ребенком. Он должен иметь возможность ежедневно в одно и то же время давать ребенку АРВП, регулярно приводить ребенка на осмотры и получать препараты;
- обсудить режимные моменты: хранение препаратов, их дозирование, связь с приемом пищи и жидкостей, способы улучшения вкусовых свойств препаратов, тактику при срыгиваниях и рвотах. Рассмотреть все стороны жизни ребенка, способные повлиять на соблюдение режима АРВТ: режим сна и питания, школьное расписание и т.д.;
- выдать ухаживающему за ребенком лицу памятку по режиму лечения. Обсудить возможные препятствия для соблюдения режима и пути их устранения;
- проводить повторные консультирования детей школьного возраста по вопросам ВИЧ-инфекции и АРВТ;
- при регулярном несоблюдении режима приема АРВП ставится вопрос о низкой приверженности терапии и возможной коррекции схемы АРВТ.

Методы контроля приверженности АРВТ

1. контроль вирусной нагрузки
2. опросники (позволяют оценить количество принятых доз и правильность приема АРВП, самочувствие, ежедневную активность, наличие стрессовых ситуаций)
3. календарь с ежедневной отметкой о принятых дозах
4. самоотчет (предоставление информации о пропущенных дозах в последние 3 дня, неделю и месяц)
5. патронаж на дому между плановыми визитами (позволяет оценить социальный статус семьи, наличие условий для надлежащего хранения препаратов, количество принятых доз со дня последнего визита к врачу и правильность их приема)
6. оценка соблюдения режима терапии по формуле:

$$(N_b - N_o) / N_d \times 100\%,$$

где N_b - количество выданного препарата (число таблеток; количество порошка или мл раствора), N_o - количество оставшегося препарата (число таблеток; количество порошка или мл раствора); N_d - количество препарата, которое пациент должен был принять за данный промежуток времени (число таблеток; количество порошка или мл раствора).

Для правильной оценки приверженности следует рекомендовать родителям (лицам, осуществляющим уход) или самим подросткам приносить на визит все выданные упаковки препарата. Это особенно важно при развитии реакции гиперчувствительности (при этом следует изъять весь оставшийся препарат); не менее важно и предотвращение дальнейшего использования оставшегося препарата с истекшим сроком годности.

В идеале, показатель приверженности АРВТ должен быть равен 100%. Если пациент принял более 95% необходимого числа таблеток, считается, что он соблюдает режим терапии хорошо.

Правила, позволяющие добиться соблюдения режима терапии:

- установить, кто будет ухаживать за ВИЧ-инфицированным ребенком. Он должен иметь возможность ежедневно в одно и то же время давать ребенку АРВП, регулярно приводить ребенка на осмотры и получать препараты;
- обсудить режимные моменты: хранение препаратов, их дозирование, связь с приемом пищи и жидкостей, способы улучшения вкусовых свойств препаратов, тактику при срыгиваниях и рвотах. Рассмотреть все стороны

жизни ребенка, способные повлиять на соблюдение режима АРВТ: режим сна и питания, школьное расписание и т.д.;

- выдать ухаживающему за ребенком лицу памятку по режиму лечения. Обсудить возможные препятствия для соблюдения режима и пути их устранения;
- проводить повторные консультирования детей школьного возраста по вопросам ВИЧ-инфекции и АРВТ;
- при регулярном несоблюдении режима приема АРВП ставится вопрос о низкой приверженности терапии и возможной коррекции схемы АРВТ.

4.5. ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕБЕНКА ПЕРЕД НАЧАЛОМ И В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ АРВТ

Обследование включает оценку анамнестических, физикальных данных, и результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Контроль клинических показателей (роста, веса, общего состояния)

Физическое развитие здоровых детей проявляется прибавкой массы тела и роста. У ВИЧ-инфицированных детей с иммунодефицитом оно может нарушаться. С началом АРВТ физическое развитие резко ускоряется. Ниже обозначены основные клинические показатели, динамика нормализации которых позволяет судить об эффективности АРВТ.

- Диаграмма «масса тела/рост». Если показатели физического развития ребенка, получающего АРВТ, не укладываются в рамки указанных на диаграмме перцентилей, следует искать причины задержки физического развития, основными из которых являются:
 - вторичные инфекции/заболевания (в этом случае кривая диаграммы опускается резко)
 - несоблюдение режима терапии (в этом случае кривая опускается плавно)
- Психомоторное развитие.
- Неврологические нарушения, включая симптомы энцефалопатии.
- Инфекционные заболевания: вид и частота.

График и объем плановых обследований при назначении и проведении АРВТ представлен в таблице 6.

Перед назначением абакавира рекомендуется провести исследование аллеля HLA В*5701 для выявления повышенной вероятности развития реакции гиперчувствительности.

Таблица 5

График и объем плановых обследований ВИЧ-инфицированного ребенка при назначении и проведении АРВТ¹

Процедура	Начало лечения*	Сроки обследования от начала АРВТ (недели)				
		2	4	8	12	Далее (после 12 недель АРВТ)
Сбор анамнеза	+	+	+	+	+	1 раз в 12 недель
Физикальное обследование ²	+	+	+	+	+	1 раз в 12 недель
Определение стадии заболевания	+	+	+	+	+	1 раз в 12 недель
Регистрация вторичных и сопутствующих заболеваний	+	+	+	+	+	1 раз в 12 недель
Консультация окулиста, невролога, ЛОР-врача ³	+	*	*	*	+	1 раз в 12 недель
Рентгенография грудной клетки	+					1 раз в 12 месяцев и по клиническим показаниям
УЗИ органов брюшной полости	+					По клиническим показаниям
Уровень CD4- Т-лимфоцитов	+				+	1 раз в 12 недель
Вирусная нагрузка	+		+	+ ⁴	+	1 раз в 12 недель
Общий (клинический) анализ крови развернутый	+	+	+	+	+	1 раз в 12 недель и по клиническим показаниям
Биохимический анализ крови ⁵	+	+	+	+	+	1 раз в 12 недель
Общий анализ мочи	+	+	+	+	+	1 раз в 12 недель
Маркеры вирусных гепатитов В и С	+					По клинико-лабораторным показаниям
Оценка нежелательных явлений	+	+	+	+	+	При каждом осмотре и обращении
Оценка сопутствующего лечения	+	+	+	+	+	При каждом осмотре и обращении

Примечания

¹ Осмотр детей до 1 года проводится ежемесячно (детей 1-го месяца жизни 1 раз в 10 дней). Обследование осуществляется участковым врачом-педиатром и специалистами детской поликлиники и Центра по профилактике и борьбе со СПИДом

* Могут использоваться результаты исследований, полученных в течение 2 недель до начала лечения

² Физикальное обследование с оценкой физического развития (масса тела, рост, коэффициенты)

³ При применении препаратов, токсичных в отношении зрения, слуха или нервной системы соответственно

⁴ Исследование вирусной нагрузки на 8-й неделе проводится, если исследование на 4 неделе не показало ее снижения

⁵ Исследование включает: анализ крови биохимический терапевтический, комплексы исследований для оценки степени печеночно-клеточной недостаточности, для оценки повреждения клеток печени (степень цитолиза), для оценки холестатического синдрома. Оценка нарушений липидного обмена биохимическая проводится 1 раз в 6 месяцев.

При необходимости проводятся внеплановые обследования, объем которых определяется индивидуально

4.6. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ АРВТ

Оценка безопасности проводимой АРВТ предполагает профилактику и выявление побочных эффектов антиретровирусных препаратов, а также тактику ведения ребенка в случае их возникновения.

В настоящее время выделяют следующие побочные эффекты АРВТ у детей:

- митохондриальная дисфункция (лактоацидоз, гепатотоксичность, панкреатит, периферическая нейропатия);
- метаболические нарушения (нарушения липидного обмена (липодистрофия, гиперлипидемия), гипергликемия и инсулинорезистентность; а также остеопения, остеопороз и остеонекроз);
- гематологические нарушения (анемия, нейтропения и тромбоцитопения);
- аллергические реакции (кожные высыпания и реакции гиперчувствительности).

Дифференциальная диагностика осложнений, возникающих у детей в процессе проведения АРВТ, является сложной ввиду комплексного характера их развития (в частности, влияние самого вируса иммунодефицита человека, токсическое воздействие препаратов, врожденные аномалии и заболевания, отсутствие четких диагностических критериев, недостаток данных, накопленных при использовании у детей АРВП последних поколений). Тем не менее, можно выделить *ряд факторов, способствующих снижению риска развития побочных эффектов АРВТ:*

- выявление предрасполагающих факторов;
- выявление и оценка течения сопутствующих и вторичных ВИЧ-связанных заболеваний;
- тщательный подбор АРВП с учетом возраста ребенка и указанных выше параметров;
- назначение препаратов из категории предпочтительных;
- правильный подбор дозы и кратности приема препаратов;
- оценка возможных лекарственных взаимодействий;
- клинический и лабораторный мониторинг безопасности АРВТ и сопутствующей терапии;
- клинико-иммунологический и вирусологический мониторинг

эффективности проводимой АРВТ

Перед началом АРВТ проводится консультирование родителей/лиц, осуществляющих уход за ребенком, и самих детей по вопросам возможных побочных эффектов терапии и возможности развития синдрома восстановления иммунитета:

- в начале терапии все АРВП обычно оказывают преходящие побочные действия: тошноту, рвоту, диарею;
- подробно разъяснить причины возможных побочных эффектов и основные меры борьбы: симптоматическая терапия, коррекция режима приема препаратов, психологическая поддержка;
- обсудить симптомы возможных тяжелых побочных реакций, угрожаемых жизни, и тактику в случае их появления у ребенка.

4.7. Причины и тактика изменения схемы АРВТ

Основными задачами при проведении АРВТ у детей являются:

- Достижение и длительное поддержание клинической, иммунологической и вирусологической эффективности АРВТ
- Длительная безопасность АРВТ (минимизация побочных действий АРВП)
- Хорошая переносимость АРВП
- Формирование и сохранение высокой приверженности лечению

При проведении АРВТ довольно часто встает вопрос о замене одного – двух препаратов в схеме или всей схемы полностью.

Если при проведении стартовой терапии достигнуты клиническая, иммунологическая и вирусологическая эффективность лечения, частичное или полное изменение схемы лечения осуществляется в пределах первой линии АРВТ.

АРВТ 2^й линии:

- это следующий режим (схема), назначаемый сразу после выявления неэффективности АРВТ первой линии – клинической и/или иммунологической, и/или вирусологической.

При оценке причин неэффективности АРВТ у детей, в отличие от взрослых, необходимо учитывать следующие факторы:

- Зависимость от взрослых
- Органолептические свойства АРВП

- Неустойчивая фармакокинетика
- Необходимость использования различных лекарственных форм по мере роста ребенка
- Трудности в достижении высокой приверженности, особенно в подростковом возрасте

Среди факторов, лежащих в основе необходимости смены терапии, основными у детей являются:

- низкая приверженность лечению;
- токсичность и непереносимость терапии;
- получение новых данных о возможности применения у ребенка более эффективных препаратов или их комбинаций, чем текущая терапия;
- необходимость применения препаратов, несовместимых с назначенными АРВП;
- неэффективность проводимой терапии и очевидное прогрессирование болезни, подтвержденное клиническими, иммунологическими и вирусологическими параметрами (может быть следствием низкой приверженности лечению, непереносимости терапии или развития резистентности).

Замена препарата(ов) в схеме АРВТ или всей схемы АРВТ на фоне достигнутой клинической, иммунологической и вирусологической эффективности может рассматриваться как оптимизация лечения. Выявленная неэффективность на фоне недостаточной приверженности АРВТ не всегда сопровождается формированием резистентности: выработка высокой приверженности лечению может позволить сохранить текущую схему АРВТ. Подтвержденная неэффективность проводимой терапии является причиной перехода на схему АРВТ второго ряда.

Снижение приверженности АРВТ

Под нарушением приверженности лечению понимают несоблюдение назначенного режима АРВТ и/или сроков обследования:

- нерегулярный прием препаратов
- прием не всех предписанных доз
- нарушение пищевого режима приема АРВП
- нарушение временного режима приема АРВП
- изменение дозировок препаратов

- применение других пищевых и лекарственных продуктов, нарушающих фармакокинетику АРВП
- нарушение правил хранения и сроков использования АРВП
- нерегулярное наблюдение и обследование
- другие факторы.

Нарушение режима приема препаратов может быть причиной неэффективности терапии. Если назначенная схема лечения выполнялась адекватно, неудачу терапии наиболее часто связывают с развитием лекарственной устойчивости. Однако, если в схему АРВТ входил бустеризованный ИП (т.е. усиленный низкими дозами ритонавира), неудача терапии более вероятно связана с нарушением приверженности лечению.

Тактика ведения при выявлении неэффективности лечения на фоне сниженной приверженности:

- При выявлении нарушения приверженности не следует менять схему АРВТ немедленно. Рекомендуется вначале добиться высокой приверженности лечению (возможна госпитализация ребенка в стационар для проведения лечения под контролем медицинских работников) и контролировать показатели ВН.
- Если не удастся снизить ВН до неопределяемого уровня, возможно, у ребенка сформировалась лекарственная устойчивость. В этом случае после проведения теста на резистентность ВИЧ к АРВП решается вопрос о смене линии терапии.
- Новые АРВП подбирают по результатам определения мутаций устойчивости: в новую схему по возможности необходимо включить как минимум два препарата, к которым ВИЧ сохранил высокую чувствительность (это могут быть АРВП из схемы предыдущей линии и/или препараты, которые ребенок ранее не получал).
- При невозможности проведения теста на резистентность рекомендуется поменять всю схему целиком, выбрав по возможности препараты с другим спектром действия, минимальной токсичностью и другим профилем устойчивости.

Изменение схемы АРВТ при развитии побочных действий и лекарственных взаимодействий

Если терапия меняется по причине токсичности или непереносимости, необходимо заменить препарат, вызвавший неблагоприятные эффекты, на другой из того же класса с другим профилем токсичности и переносимости.

В ряде случаев (токсические эффекты, взаимодействие лекарств, отсутствие препарата и т.д.), может быть использован режим лечения, включающий временную отмену всех препаратов, входящих в комплекс АРВТ (при отсутствии выраженной иммуносупрессии) во избежание селекции устойчивых штаммов ВИЧ. Достоверных сведений о длительности перерыва (без последствий для больного) нет, продолжение же приема только одного или двух препаратов может повысить репликативную активность вируса и способствовать формированию мутаций резистентности. Такой перерыв возможен в крайних случаях только под контролем CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки при умеренной иммуносупрессии у больного. Если в схему АРВТ входил ННИОТ, после его отмены рекомендуется продолжить 2 НИОТ в течение 10 – 14 дней во избежание эффекта монотерапии и формирования лекарственной устойчивости ВИЧ к ННИОТ (период выведения ННИОТ значительно более длительный, чем у других АРВП, что приводит к поддержанию низких уровней ННИОТ – в отсутствие других АРВП – в зоне высокого селективного давления и образованию мутаций резистентности). При выборе тактики временной отмены всех препаратов следует учитывать, что она сопряжена с быстрым увеличением ВН и возможным быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции.

При изменении схемы АРВТ необходимо проанализировать прием больным всех других лекарств с учетом возможных взаимодействий между препаратами.

Тактика ведения ребенка при появлении признаков токсичности/непереносимости АРВП:

- при возникновении угрожающих жизни побочных эффектов все препараты немедленно отменяют (одновременно). Настоятельно рекомендуется госпитализировать ребенка в отделение интенсивной терапии. После полного исчезновения симптомов АРВТ может быть возобновлена; препарат, с которым связана реакция, необходимо заменить на препарат с другим профилем токсичности. При развитии реакции гиперчувствительности к абакавиру этот препарат никогда нельзя назначать в дальнейшем;
- при возникновении умеренных симптомов непереносимости терапия может быть продолжена до установления причинно-следственных связей, после чего меняется препарат, вызвавший побочную реакцию;
- при возникновении легких симптомов непереносимости назначается симптоматическое лечение, АРВТ может быть продолжена;

- до принятия решения о смене препарата рекомендуется пересчитать дозу препарата, назначенную ребенку, и убедиться, что она лежит в терапевтическом диапазоне;
- если невозможно установить, какой именно препарат вызывает выраженное побочное действие, следует поменять всю схему;
- при смене терапии рекомендуется избегать комбинаций препаратов, вызывающих сходные побочные реакции;
- в целях предотвращения побочных действий АРВП или при их появлении не следует снижать возрастную терапевтическую дозу.

4.8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АРВТ. ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АРВТ ВТОРОЙ ЛИНИИ И ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ

Для решения вопроса об эффективности АРВТ используют клинические, иммунологические и вирусологические показатели. Наиболее четко сформулированы критерии оценки вирусологической эффективности лечения, в меньшей степени – клинической эффективности, а в отношении иммунологической эффективности единого мнения нет.

Вирусологические критерии неэффективности АРВТ

Под вирусологической неэффективностью АРВТ понимают неполное подавление репликации ВИЧ (отсутствие вирусологической супрессии) или рецидив ВН после достижения неопределяемых уровней.

Вирусологическая супрессия – это снижение ВН ниже порога определения при использовании высокочувствительных тест – систем, т.е. менее 20 – 50 копий РНК ВИЧ/мл плазмы. Для оценки вирусологической эффективности не рекомендуется использовать тест – системы с порогом чувствительности 200 и 400 коп/мл, т.к. они могут не выявить неполное подавление репликации ВИЧ, которое способствует пополнению латентных резервуаров ВИЧ и формированию резистентных к лечению штаммов ВИЧ, препятствует успешному восстановлению иммунной системы и может привести к прогрессированию заболевания.

Критерии вирусологической неудачи лечения:

- ВН > 200 коп/мл через 24 недели лечения
или
- ВН > 20 – 50 коп/мл через 48 – 52 недели лечения.

Полное подавление репликации ВИЧ не всегда достигается у детей первого года жизни.

При использовании в схеме стартовой АРВТ ингибиторов протеазы ВИЧ снижение ВН на 1,5-2,0 \log_{10} (в 50-100 раз) по сравнению с фоновым уровнем позволяет продолжить ранее выбранную терапевтическую схему и усилить работу по повышению приверженности лечению.

У младенцев, получающих в схеме стартовой АРВТ нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, отсутствие вирусологической супрессии может быть сопряжено с формированием лекарственной устойчивости, что потребует смены АРВТ.

У пациентов, получающих АРВТ, периодически может происходить спонтанная активация репликативной активности ВИЧ, не обусловленная отсутствием вирусологической супрессии (ВН, как правило, не достигает 1000 коп/мл).

Кратковременное повышение ВН у детей может быть связано с вакцинацией, введением глобулиновых фракций, сопутствующим заболеванием, не связанным с ВИЧ.

При решении вопроса о смене стартовой схемы АРВТ у детей первых лет жизни не следует торопиться – выбор препаратов у детей ограничен – но и не следует затягивать этот процесс, особенно если ребенок получает ННИОТ.

Решение о переходе на вторую линию АРВТ принимается коллегиально с учетом индивидуальных особенностей ребенка, после детальной оценки динамики ВН и приверженности лечению, клинической и иммунологической эффективности и лабораторных параметров и при получении убедительных доказательств в пользу того, что продолжение первой линии АРВТ нецелесообразно.

Для выбора активных препаратов второй линии настоятельно рекомендуется провести исследование чувствительности ВИЧ к АРВП (генотипическая резистентность и виртуальный фенотип). В новую схему следует включить как минимум 2 АРВП с высокой активностью против ВИЧ.

Клиническими критериями неэффективности АРВТ у детей можно считать:

- прогрессирующее ухудшение неврологических показателей, включающее два и более признака из следующих: нарушение роста головного мозга, нарушение когнитивных функций, появление двигательных дисфункций;

- нарушение роста (несмотря на адекватное питание и в отсутствие других причин;
- прогрессирование болезни, определяемое как переход из одной клинической категории в другую;
- появление новых или прогрессирование ранее выявленных вторичных инфекций/заболеваний.

Клиническая неэффективность лечения является наиболее неблагоприятной ввиду возможного быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции.

У детей, начавших АРВТ на фоне низких показателей иммунного статуса, при быстрой положительной динамике CD4 и прогрессивном снижении ВН появление новых вторичных заболеваний в первые недели и месяцы лечения может свидетельствовать об эффективности лечения и развитии синдрома восстановления иммунной системы, в структуре которого наиболее тяжело может протекать туберкулезная инфекция. Перед началом АРВТ (особенно на фоне выраженного и тяжелого иммунодефицита) рекомендуется провести тщательное обследование ребенка на туберкулез и другие вторичные заболевания.

Если прогрессирование болезни не связано с неврологическими нарушениями или задержкой роста, при решении вопроса об изменении терапии следует учитывать иммунологические и вирусологические показатели.

Иммунологические критерии неэффективности АРВТ

У большинства больных, получающих АРВТ, в течение многих лет лечения происходит постоянное увеличение процентного содержания и абсолютного количества CD4 – лимфоцитов, клеток, играющих ключевое значение в формировании иммунного ответа и являющихся мишенями ВИЧ. Однако, у части больных CD4 нарастают очень медленно или остаются на прежнем уровне в течение продолжительного периода АРВТ. Четкие иммунологические критерии неэффективности АРВТ в настоящее время отсутствуют.

Как уже указывалось выше, показатели иммунного статуса у детей первых 5 лет жизни подвержены значительным колебаниям. Наиболее стабильным параметром является процентное содержание CD4 – лимфоцитов, тогда как их абсолютное количество прогрессивно снижается, достигая к 5 годам значений как у взрослых. Учитывая особенности интерпретации

показателей CD4 – лимфоцитов у детей с физиологическим снижением их количества, оценка иммунологических критериев неэффективности АРВТ в этой возрастной группе является сложной. Принято считать, что иммунологический эффект достигнут, если % содержание и/или абсолютное количество CD4 – лимфоцитов превысило возрастные показатели тяжелого иммунодефицита, причем, при их оценке приоритет отдается % – ному содержанию.

У детей в возрасте старше 5 лет, как и у взрослых, приоритетное значение имеет оценка абсолютного количества CD4 – лимфоцитов. У взрослых также отсутствуют четкие критерии оценки динамики иммунного статуса на фоне АРВТ. Большинство экспертов сходятся во мнении, что повышение количества CD4 до уровня, безопасного в отношении развития оппортунистических инфекций (т.е. более 200 клеток/мм³), является приемлемым, а повышение более 350 клеток/мм³ – адекватным результатом лечения.

В динамике показателей CD4 – лимфоцитов на фоне АРВТ важную роль играют их значения на момент начала лечения: при очень низких количествах (у детей старше 5 лет менее 200, и особенно менее 100 клеток/мм³, у детей младше 5 лет – соответственно возрастной группе) восстановление иммунного статуса происходит очень медленно, а у части больных повышается незначительно на протяжении многих лет АРВТ.

Методов, направленных на стимулирование роста количества CD4 – лимфоцитов, в настоящее время нет. При достижении клинической и вирусологической эффективности не рекомендуется менять схему АРВТ, поскольку это, как правило, не приводит к значимым изменениям со стороны иммунного статуса.

Основные принципы выбора нового режима терапии

Важнейшая задача при назначении терапии второй и последующих линий – добиться полной вирусологической супрессии.

При получении клинико-лабораторных данных, подтверждающих неэффективность проводимой терапии, проводят тест на резистентность – генотипирование и виртуальный фенотип; при выявлении резистентности к определенным препаратам производят смену только этих препаратов. Назначаются препараты, к которым ВИЧ сохранил высокую чувствительность. При невозможности определить резистентность антиретровирусных препаратов меняют всю схему целиком (что существенно ограничивает выбор препаратов в будущем).

*Возможные варианты выбора схем АРВТ при неэффективности
предыдущей линии терапии*

<i>АРВТ, подлежащая замене</i>	<i>Рекомендуемая новая схема</i>
2 НИОТ плюс ННИОТ	2 НИОТ плюс ИП плюс ритонавир 2 НИОТ плюс ИИ
2 НИОТ плюс ИП (бустированный или не бустированный)	2 НИОТ плюс ННИОТ 2 НИОТ плюс ИИ 2 НИОТ плюс ИП с другим профилем резистентности плюс ритонавир
2 НИОТ плюс ИИ	2 НИОТ плюс ИП плюс ритонавир 2 НИОТ плюс ННИОТ
Выявление множественной лекарственной устойчивости	Сочетание любых 3 ^х и более препаратов, к которым сохранилась высокая чувствительность

При выявлении у ребенка прогрессирующего ухудшения неврологических показателей на фоне проводимой АРВТ в новую схему терапии рекомендуется включить препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер. Высокой способностью к проникновению в ЦНС обладают следующие АРВП: зидовудин, невирапин (значительно выше среднего уровня); абакавир, эфавиренз, дарунавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, ралтегравир, маравирок (выше среднего уровня).

Таблица 6

Перечень минимальных требований клинико-лабораторной оценки эффективности и безопасности АРВТ у детей

<i>Сроки обследования</i>	<i>Мониторинг безопасности¹</i>	<i>Мониторинг эффективности и приверженности</i>
Перед началом АРВТ	Анамнез и физикальное обследование, гемограмма, биохимическое исследование крови ²	CD4 – лимфоциты (% содержание и абсолютное количество), уровень РНК ВИЧ, консультирование по вопросам приверженности АРВТ
Через 2 недели от начала АРВТ	Анамнез и физикальное обследование	Консультирование по вопросам приверженности АРВТ
Через 4 – 8 недель от начала АРВТ	Анамнез и физикальное обследование, гемограмма, биохимическое исследование крови ²	Консультирование по вопросам приверженности АРВТ, уровень РНК ВИЧ
В дальнейшем – каждые 3 – 4 месяца до достижения неопределяемого уровня ВН и его поддержания в течение не менее 96 недель	Анамнез и физикальное обследование, гемограмма, биохимическое исследование крови ²	Консультирование по вопросам приверженности АРВТ, CD4 – лимфоциты (% содержание и абсолютное количество), уровень РНК ВИЧ
В дальнейшем – каждые 6 – 12 месяцев ⁴	Анамнез и физикальное обследование, гемограмма, биохимическое исследование крови. ² Исследование профиля липидов ³	Консультирование по вопросам приверженности АРВТ, CD4-лимфоциты (% содержание и абсолютное количество), уровень РНК ВИЧ

Примечания

¹ у детей, получающих невирапин, уровень сывороточных трансаминаз исследуется каждые 2 недели в первый месяц лечения, затем 1 раз в месяц в течение следующих 3-х месяцев, затем каждые 3-4 месяца

² биохимическое исследование крови включает: электролитный состав, глюкоза, печеночные пробы (АлАТ, АсАТ, билирубин), креатинин, кальций, фосфаты. Дополнительные исследования проводятся в зависимости от побочных эффектов конкретных АРВП, назначенных ребенку

³ исследование профиля липидов рекомендуется проводить каждые 6 месяцев от начала АРВТ

⁴ при наличии клинико-иммунологической эффективности АРВТ, высокой приверженности лечению и наблюдению

ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ РЕБЕНКУ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ИНДИКАТОРЫ		Выполнено	
		<i>Да</i>	<i>Нет</i>
ВРЕМЕННЫЕ			
1	Ребенок обследован на нуклеиновые кислоты ВИЧ в возрасте младше 2 месяцев		
2	Ребенок обследован на НК ВИЧ минимум 2 раза в первые 6 месяцев жизни		
3	Ребенок с ВИЧ-инфекцией в возрасте менее 1 года осмотрен специалистом Центра СПИД не реже 1 раза в 3 месяца		
4	Форма 311/у направляется в РКИБ каждые 6 месяцев		
5	Контроль вирусной нагрузки проведен:		
	Перед началом АРВТ		
	Через 4 недели АРВТ		
	Через 24 недели АРВТ		
	Через 48 недель АРВТ		
ПРОЦЕССУАЛЬНЫЕ			
1	Исследование CD4 при плановом визите назначено		
2	Исследование ВН при плановом визите назначено		
3	Ребенку в возрасте младше 1 года при плановом визите назначена АРВТ		
4	АРВТ назначена в соответствии с показаниями		
5	Дозы АРВП соответствуют возрастным терапевтическим		
6	При смене АРВТ вследствие вирусологической неэффективности проведено исследование лекарственной устойчивости		
ПРОФИЛАКТИРУЮЩИЕ			

1	Оценка психомоторного и физического развития проводится при каждом плановом визите		
2	Перед началом АРВТ и при каждом плановом визите проведен клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи		
3	Перед началом АРВТ проведено обследование на туберкулез, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С		
4	Перед началом АРВТ и при каждом плановом визите проводится консультирование по вопросам приверженности лечению		
5	Использован метод контроля приверженности АРВТ		

ЛИТЕРАТУРА

1. Афолина Л.Ю., Фомин Ю.А., Воронин Е.Е. Антиретровирусная терапия у детей с ВИЧ-инфекцией. Клинические рекомендации. Москва: ЮНИСЕФ, 2009 -59 с.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство/ под ред. акад. В.В.Покровского.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-608с.
3. Беляева В.В., Афолина Л.Ю., Дмитриева Е.В. и соавт. Коммуникация и консультирование в области ВИЧ-инфекции. Пособие для медицинских работников. Москва, 2008. – 109 с.
4. Воронин Е.Е., Афолина Л.Ю., Фомин Ю.А., Садовникова В.Н. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией. Рекомендации для педиатров амбулаторно-поликлинической сети, медицинских, социальных и образовательных учреждений, врачей общей практики.- М., 2006. – 82 с.
5. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. В.В.Покровского.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.-528с.
6. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
7. Приказ Минздрава РФ от 05.05.1999 N 154 "О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста".
8. Уголовный кодекс РФ от 13 июня 1996 г. N 63-ФЗ.
9. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. WHO. June 2013.
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2015. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf> .
11. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. British HIV Association HIV Medicine (2015).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ДОЗИРОВАНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ².

НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ (НИОТ)

Абакавир *ABC*

Раствор для перорального применения 20 мг/мл. Таблетки 300 мг с насечками для деления. Таблетки 150 мг, 300 мг, 600 мг.

Возраст: FDA ≥ 3 мес
EMA ≥ 3 мес
РФ ≥ 3 мес

Дозирование:

- **раствор для перорального применения:** 8 мг/кг x 2 раза в сутки или 16 мг/кг x 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза - 600 мг.

- **таблетки с насечками для деления:**

Масса тела	Разовая доза при 2-кратном приеме		Суточная доза (возможен прием дозы 1 раз в сутки)
	Утром	Вечером	
14 – 21 кг	½ таблетки (150 мг)	½ таблетки (150 мг)	300 мг
>21 <30 кг	½ таблетки (150 мг)	1 таблетка (300 мг)	450 мг
≥ 30 кг	1 таблетка (300 мг)	1 таблетка (300 мг)	600 мг

≥ 12 лет: 300 мг x 2 раза в сутки или 600 мг x 1 раз в сутки.

Перед назначением абакавира рекомендуется провести исследование аллеля HLA В*5701 для выявления возможного развития реакции гиперчувствительности.

Азидотимидин *AZT*

Сироп 10 мг/мл. Таблетки 100 мг, 300 мг. Капсулы 100 мг, 200 мг.

Возраст: FDA \geq с рождения
EMA \geq с рождения
РФ \geq с рождения

Дозирование:

- по площади поверхности тела: 240 мг/м² x 2 раза в сутки.

- в мг/кг массы тела:

Масса тела, кг	Разовая доза	Суточная доза
	Прием 2 раза в сутки	
$\geq 4 < 9$	12 мг/кг	24 мг/кг
$\geq 9 < 30$	9 мг/кг	18 мг/кг
≥ 30	300 мг	600 мг

Диданозин *ddI*

Порошок для приготовления раствора для перорального применения 10 мг/мл (2 г во флаконе). Капсулы с замедленным высвобождением - 125 мг*, 200 мг*, 250 мг, 400 мг.

Возраст: FDA ≥ 2 нед
EMA ≥ 3 мес

² в пределах классов АРВП представлены в алфавитном порядке. * формы препаратов, не зарегистрированные или отсутствующие в РФ по данным на апрель 2015г. Способы назначения детям АРВП могут отличаться от сведений в аннотациях к препаратам, составленных производителями.

РФ \geq с рождения

Назначается на голодный желудок: за 30 минут до еды или через 2 часа после еды.

Дозирование:

- раствор для перорального применения:

С рождения до 8 месяцев: 100 мг/м² поверхности тела х 2 раза в сутки.

8 месяцев и старше: 120 мг/м² поверхности тела х 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза для детей с массой тела < 60 кг – 250 мг (125 мг х 2 раза в сутки), для детей с массой тела > 60 кг – 400 мг (200 мг х 2 раза в сутки).

- капсулы:

≥ 6 лет и масса тела ≥ 20 кг:

Масса тела, кг	Разовая доза, мг	Кратность приема в сутки	Суточная доза
$\geq 20 < 25$	200	1	200
$\geq 25 < 60$	250	1	250
≥ 60	400	1	400

Не рекомендовано совместное применение диданозина с тенофовиром.

Ламивудин 3ТС

Раствор для перорального применения 10 мг/мл. Таблетки 150 мг с насечками для деления.

Таблетки 150 мг, 300 мг. Таблетки 100 мг (зеффикс).

Возраст: FDA ≥ 3 мес

EMA ≥ 3 мес

РФ ≥ 3 мес

Дозирование:

от 3 месяцев до 12 лет:

- раствор для перорального применения: 4 мг/кг х 2 раза в сутки или 8 мг/кг х 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза - 300 мг.

- таблетки с насечками для деления:

Масса тела	Разовая доза при 2-кратном приеме		Суточная доза (возможен прием дозы 1 раз в сутки)
	Утром	Вечером	
14 – 21 кг	½ таблетки (75 мг)	½ таблетки (75 мг)	150 мг
>21 <30 кг	½ таблетки (75 мг)	1 таблетка (150 мг)	225 мг
≥ 30 кг	1 таблетка (150 мг)	1 таблетка (150 мг)	300 мг

12 лет и старше: 150 мг х 2 раза в сутки или 300 мг х 1 раз в сутки.

Ставудин d4T

Порошок для приготовления раствора для перорального применения 1 мг/мл. Капсулы 15* мг, 20* мг, 30 мг, 40 мг.

Возраст: FDA с рождения

EMA ≥ 3 мес

РФ с рождения

Дозирование:

- раствор для перорального применения:

с рождения до 13 дней: 0,5 мг/кг х 2 раза в сутки.

с 14 дней жизни до достижения массы тела 30 кг: 1 мг/кг х 2 раза в сутки.

- капсулы:

Масса тела от 30 кг до 60 кг – 30 мг х 2 раза в сутки.

Масса тела более 60 кг – 40 мг х 2 раза в сутки.

Тенофовир TDF

Гранулы для перорального применения 40 мг в 1 г порошка. Таблетки 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг.

ВИЧ-инфекция

Возраст: с 2 лет.

Дозирование:

- порошок и таблетки: 8 мг/кг (макс. 300 мг) за 1 прием.

- **таблетки:**

Масса тела	Суточная доза (1 прием)
≥ 17 <22 кг	150 мг
≥ 22 <28 кг	200 мг
≥ 28 <35 кг	250 мг
≥ 35 кг	300 мг

Таблетки принимаются независимо от пищи.

Вирусный гепатит В

Возраст: 12 лет и старше.

Масса тела: 35 кг и более.

Суточная доза: 300 мг за 1 прием (независимо от пищи).

Эмтрицитабин FТС

Раствор для перорального применения 10 мг/мл. Капсулы 200 мг.

Возраст: с рождения.

Дозирование:

- **пероральный раствор:**

с рождения до 3 месяцев: 3 мг/кг массы тела за 1 прием.

с 3 месяцев до 17 лет: 6 мг/кг (макс. 240 мг, или 24 мл) за 1 прием.

- **капсулы:**

Масса тела более 33 кг: 200 мг (1 капсула) 1 раз в сутки.

Принимается независимо от пищи.

НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ (ННИОТ)

Невирарин NVP

Суспензия для перорального применения 10 мг/мл. Таблетки 200 мг (быстрого высвобождения).

Возраст: с 15 дней.

Дозирование:

с 15 дней жизни до 16 лет:

Первые 14 дней лечения – 150 мг/м² поверхности тела x 1 раз в сутки, в дальнейшем – 150 мг/м² поверхности тела x 2 раза в сутки)³. Если перерыв в приеме препарата составляет более 7 дней, необходимо вновь начать с половины терапевтической дозы.

- **разовая доза суспензии** из расчета 150 мг/м² площади поверхности тела:

Площадь поверхности тела, м ²	Объем суспензии для разовой дозы, мл (в первые 14 дней лечения дается 1 раз в сутки, далее – 2 раза в сутки)
0,08 – 0,25	2,5

³ Эксперты PENTA и Рабочей группы по АРВТ у детей Департамента здравоохранения США рекомендуют дозирование NVP: < 8 лет – 200 мг/м², при достижении разовой дозы 200 мг перейти на прием таблеток (200 мг x 2 раза в сутки); ≥ 8 лет – 120-150 мг/м², при достижении разовой дозы 200 мг перейти на прием таблеток (200 мг x 2 раза в сутки)

0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
Более 1,25*	20

* и/или масса тела > 50 кг – перейти на таблетки, если ребенок может их глотать.
Перед дозированием и приемом суспензию необходимо тщательно встряхивать.

16 лет и старше:

- **таблетки:**

Первые 14 дней лечения – 200 мг (1 таблетка) в сутки за 1 прием, в дальнейшем – 400 мг (2 таблетки) в сутки за 2 приема (таблетка 200 мг x 2 раза). Если перерыв в приеме препарата составляет более 7 дней, необходимо вновь начать с половины терапевтической дозы.

Этравирин *ETR*

Таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг.

Возраст: с 6 лет.

Масса тела: 16 кг и более.

Принимается 2 раза в сутки.

Дозирование:

Масса тела, кг	Разовая доза	Количество приемов в сутки	Суточная доза
≥ 16 < 20	100 мг	2	200 мг
≥ 20 < 25	125 мг	2	250 мг
≥ 25 < 30	150 мг	2	300 мг
≥ 30	200 мг	2	400 мг

Таблетку необходимо проглотить целиком, не разжевывая.

Для детей, которые не могут глотать таблетки, необходимо растворить таблетку согласно инструкции.

Принимается сразу после еды.

Эфавиренз *EFV*

Таблетки 600 мг. Капсулы 50 мг, 200 мг.

Возраст: с 3 лет.

Масса тела: 10 кг и более.

Принимается 1 раз в сутки.

Дозирование:

Масса тела, кг	Суточная доза (принимается однократно)
≥ 10 < 15	200 мг
≥ 15 < 20	250 мг
≥ 20 < 25	300 мг
≥ 25 < 32,5	350 мг
≥ 32,5 < 40	400 мг
≥ 40	600 мг

Принимается натощак, предпочтительно перед сном.

Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП)

Атазанавир *ATV*

Капсулы 150 мг, 200 мг, 300 мг.

Возраст: с 6 лет.

У детей применяется в бустированной форме (с ритонавиром). Атазанавир и ритонавир принимаются одновременно во время еды 1 раз в сутки.

Дозирование:

Масса тела	Атазанавир	Ритонавир
≥ 15 < 20 кг	150 мг	100 мг
≥ 20 < 40 кг	200 мг	100 мг
≥ 40 кг	300 мг	100 мг

Детям ≥ 13 лет с массой тела ≥ 40 кг, получающим стартовую схему АРВТ, при развитии непереносимости ритонавира ATV может быть назначен без бустера в дозе 400 мг 1 раз в сутки во время еды. При совместном назначении ATV и TDF, антагонистов H-2 рецепторов, ингибиторов протонной помпы, ATV назначается только вместе с RTV (300 мг ATV плюс 100 мг RTV x 1 раз в сутки).

Дарунавир DRV

Таблетки 75 мг, 150 мг, 400, 600 мг. Суспензия для перорального применения 100 мг/мл.

Возраст: с 3 лет.

Масса тела: 15 кг и более.

Детям назначается только в бустированной форме.

Дается вместе с ритонавиром, 1 или 2 раза в сутки во время еды.

Дозирование:

дети, не имеющие мутаций резистентности к DRV:

Масса тела, кг	Дарунавир		Ритонавир (капсулы 100 мг)	
	Разовая доза	Кратность в сутки	Разовая доза	Кратность в сутки
≥ 30 < 40	675 мг	1	100 мг	1
≥ 40	800 мг	1	100 мг	1

дети, имеющие 1 и более мутацию резистентности к DRV:

Масса тела, кг	Дарунавир		Ритонавир (капсулы 100 мг)	
	Разовая доза	Кратность в сутки	Разовая доза	Кратность в сутки
≥ 30 < 40	450 мг	2	100 мг	2
≥ 40	600 мг	2	100 мг	2

Таблетки необходимо проглатывать целиком.

Лопинавир/ритонавир LPV/r

Раствор для перорального применения 80 мг/20 мг в 1 мл. Таблетки 100 мг/25 мг, 200 мг/50 мг. Указано содержание лопинавира/ритонавира.

Возраст: с 14 дней. Не применяется у недоношенных новорожденных. Недоношенным детям назначается по достижении ими возраста: количество недель гестации, недостающих до 40, плюс 2 недели.

Детям назначается 2 раза в сутки, во время еды.

Дозирование (при отсутствии в схеме АРВТ эфавиренза, невирапина, ампренавира и нелфинавира):

- раствор для перорального применения:

от 14 дней до 12 месяцев: 16/4 мг/кг x 2 раза в сутки или 300/75 мг/м² x 2 раза в сутки.
старше 12 месяцев, не получавшие ИП:

- расчет по площади поверхности тела: 230/57,5 мг/м² x 2 раза в сутки.

- расчет по массе тела:

Масса тела, кг	Разовая доза	Количество приемов в сутки	Суточная доза
< 15	12/3 мг/кг	2	24/6 мг/кг
≥ 15 < 45	10/2,5 мг/кг	2	20/5 мг/кг

старше 12 месяцев, получавшие ИП:

- расчет по площади поверхности тела: 300/75 мг/м² (макс. 400/100 мг или 2,5 мл) x 2 раза в сутки.

- расчет по массе тела:

Масса тела, кг	Разовая доза	Количество приемов в сутки	Суточная доза
< 15	13/3,25 мг/кг	2	26/6,5 мг/кг
≥ 15 < 45	11/2,75 мг/кг	2	22/5,5 мг/кг

- таблетки:

Масса тела, кг	Площадь поверхности тела, м ²	Количество таблеток 100/25 мг на 1 прием	Количество приемов в сутки
≥ 15 < 25	≥ 0,6 < 0,9	2	2
≥ 25 < 35	≥ 0,9 < 1,4	3	2
≥ 35	≥ 1,4	4 (или 2 таблетки 200/50 мг)	2

Таблетки необходимо проглатывать целиком.

Нелфинавир NFV

Таблетки 250 мг, 625 мг. Порошок для перорального применения 50 мг в 1 г порошка.

Возраст: с 2 лет.

Препарат необходимо принимать строго во время еды.

Дозирование:

- таблетки:

от 2 лет до 13 лет: 45 – 55 мг/кг x 2 раза. Доза не должна превышать 2500 мг в сутки.

Масса тела, кг	Прием 2 раза в сутки Разовая доза 45 – 55 мг/кг	Прием 3 раза в сутки Разовая доза 25 – 35 мг/кг
	Количество таблеток 250 мг	Количество таблеток 250 мг
10 – 12	2	1
13 – 18	3	2
19 – 20	4	2
≥ 21	4-5 ¹	3 ²

¹ для двукратного приема максимальная доза 10 таблеток в сутки

² для трехкратного приема максимальная доза 9 таблеток в сутки

При необходимости таблетки 250 мг можно растворить в небольшом количестве воды.

старше 13 лет:

- по 1250 мг 2 раза в сутки.

- порошок:

Масса тела, кг	Разовая доза 45 – 55 мг/кг Прием 2 раза в сутки		Разовая доза 25 – 35 мг/кг Прием 3 раза в сутки	
	Количество мерных ложек ¹	Количество чайных ложек ²	Количество мерных ложек ¹	Количество чайных ложек ²
≥9.0 <10.5	10	2½	6	1½
≥10.5 <12	11	2¾	7	1¾
≥12 <14	13	3¼	8	2
≥14 <16	15	3¾	9	2¼
≥16 <18	Не рекомендуется ³	Не рекомендуется ³	10	2½
≥18 <23	Не рекомендуется ³	Не рекомендуется ³	12	3

≥ 23	Не рекомендуется ³	Не рекомендуется ³	15	3¾
------	-------------------------------	-------------------------------	----	----

¹ 1 мерная ложка содержит 1 г порошка, что соответствует 50 мг нелфинавира

² 1 чайная ложка без верха содержит 4 г порошка, что соответствует 200 мг нелфинавира, и что эквивалентно 4 мерным ложкам

³ рекомендуется использовать таблетки 250 мг

Порошок можно смешивать с водой, молоком, молочными смесями для детского питания, и др. Не рекомендуется смешивать с кислыми средами, в т.ч. соками. Дозу препарата, смешанную с пищевыми продуктами, необходимо принять не позднее, чем через 6 часов.

Саквинавир *SQV*

Таблетки 500 мг. Капсулы 200 мг.

Возраст: с 16 лет.

Назначается только в бустированной форме (с ритонавиром). Принимается одновременно с ритонавиром не позднее 2-х часов после еды.

Дозирование: 1000 мг (5 капсул 200 мг или 2 таблетки 500 мг) x 2 раза в сутки плюс ритонавир по 1 капсуле 100 мг x 2 раза в сутки.

Фосампренавир *FPV*

Суспензия для перорального применения 50 мг/мл. Таблетки 700 мг.

Возраст: с 6 месяцев.

Детям назначается 2 раза в сутки.

Не рекомендуется:

- у детей младше 1 года: применять фосампренавир при сроке гестации менее 38 недель;
- у детей младше 6 месяцев: применять фосампренавир (один или в сочетании с ритонавиром), если они уже получали ингибиторы протеазы ВИЧ;
- у детей младше 2 лет: применять фосампренавир без ритонавира.

Дозирование:

- **суспензия**: при массе тела ≥ 33 кг – 18 мг/кг x 2 раза в сутки плюс RTV 100 мг (1 капсула) x 2 раза в сутки

Фосампренавир и ритонавир принимаются одновременно независимо от пищи.

При совместном применении суточные дозы не должны превышать: фосампренавир – 1400 мг, ритонавир – 200 мг.

Альтернативная схема для детей в возрасте от 2 лет, не получавших ранее ИП:
фосампренавир 30 мг/кг x 2 раза в сутки без ритонавира.

- **таблетки**:

Масса тела, кг	АРВТ в анамнезе	Фосампренавир		Ритонавир	
		Разовая доза, мг	Кратность в сутки	Разовая доза, мг	Кратность в сутки
≥ 39	Независимо	700	2	100	2
≥ 47	Не получавшие АРВТ	1400	2	-	-

Ингибиторы интегразы (ИИ)

Ралтегравир *RAL*

Таблетки 400 мг. Жевательные таблетки 100 мг с насечками для деления. Жевательные таблетки 25 мг.

Возраст: с 2 лет.

Дозирование:

- **таблетки**:

≥ 6 лет и масса ≥ 25 кг: 400 мг (1 таблетка) x 2 раза в день.

- **жевательные таблетки:** от 2 лет (~6 мг/кг x 2 раза в сутки):

Масса тела, кг	Разовая доза	Количество жевательных таблеток 100 мг	Кратность в сутки
≥ 14 < 20	100	1	2
≥ 20 < 28	150	1,5*	2
≥ 28 < 40	200	2	2

*Жевательные таблетки 100 мг с насечками могут быть разделены на 2 равные части.

Ингибиторы слияния (ИС)

Энфувиртид T-20

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для подкожных инъекций 90 мг/мл.

Возраст: с 6 лет.

Не назначается в стартовой схеме АРВТ.

Дозирование:

от 6 до 16 лет: 2 мг/кг x 2 раза в сутки, максимальная суточная доза 180 мг.

Масса тела, кг	Разовая доза в мг	Объем раствора в мл (90 мг энфувиртида в 1 мл)	Кратность в сутки
11,0 - 15,5	27	0,3	2
15,6 - 20,0	36	0,4	2
20,1 - 24,5	45	0,5	2
24,6 - 29,0	54	0,6	2
29,1 - 33,5	63	0,7	2
33,6 - 38,0	72	0,8	2
38,1 - 42,5	81	0,9	2
≥ 42,6	90	1,0	2

≥ 16 лет: 180 мг (2 мл) в сутки (по 90 мг, или 1 мл x 2 раза).

При подготовке препарата к введению и при проведении инъекций необходимо строго следовать инструкциям.

КОМБИНИРОВАННЫЕ АРВИ

ABC/3TC 600мг/300мг

≥ 16 лет: по 1 таблетке x 1 раз в сутки

ZDV/3TC 300мг/150мг

Подростки с массой тела ≥ 30 кг: по 1 таблетке x 2 раза в сутки

FTC/TDF 200мг/300 мг

≥ 12 лет и масса тела ≥ 35 кг: по 1 таблетке x 1 раз в сутки

ABC/ZDV/3TC 300мг/300мг/150мг

Подростки с массой тела > 40 кг: по 1 таблетке x 2 раза в сутки

EFV/FTC/TDF 600мг/200мг/300мг

≥ 12 лет и масса тела ≥ 40 кг: по 1 таблетке x 1 раз в сутки

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Стадии полового развития по Таннеру

Мальчики

*	Наружные половые органы, признаки	Лобковое оволосение, признаки	Объем яичек, см ³ (ср. ± станд. отклонение)	Средний возраст, годы
1	Яички, мошонка и половой член имеют такие же размеры и пропорции как в раннем детстве.	Отсутствует . На животе могут быть пушковые волосы.	4,98±3,62	Препубертатный период
2	Мошонка и яички увеличиваются; кожа мошонки утолщается и приобретает красноватый цвет.	Редкие, длинные, тонкие прямые или слегка вьющиеся, слабо пигментированные волосы; главным образом у корня полового члена.	6,74±3,54	11,70±1,30
3	Половой член удлиняется и несколько утолщается; яички и мошонка увеличиваются.	Волосы темнеют, утолщаются , становятся вьющимися и распространяются на лобок.	14,68±6,32	13,20±0,80
4	Половой член удлиняется и утолщается, формируется головка полового члена; яички и мошонка продолжают увеличиваться; кожа мошонки темнеет.	Как у взрослых, но не распространяется на внутреннюю поверхность бёдер.	20,13±6,17	14,70±1,10
5	Выглядят как у взрослых.	Как у взрослых: в виде перевернутого треугольника, распространяется на внутреннюю поверхность бедер, но не распространяется вверх по белой линии живота.	29,28±9,10	15,50±0,70

* стадия по Таннеру

Девочки

*	Развитие грудных желез, признаки	Лобковое оволосение, признаки	Средний возраст, годы
1	Препубертатное; железистая ткань отсутствует; диаметр ареолы менее 2 см; ареолы бледно окрашены; увеличение только соска.	Препубертатное; отсутствие волос.	Препубертатный период.
2	Появление железистой ткани молочных желез; уплотнение грудных желез заметно или пальпируется; железа начинает выступать над поверхностью грудной клетки; увеличение диаметра ареол.	Редкие волосы, длинные, прямые или слегка вьющиеся, минимум пигментированных волос, в основном на половых губах.	10,50-11,50
3	Дальнейшее увеличение грудных желез и ареол без выделения их контуров; молочные железы и ареолы выступают в виде конуса, без границы между ними; появляется окрашивание ареолы.	Более темные и грубые волосы, распространяющиеся по лобку.	12,00-12,50
4	Выступление ареолы и соска над грудной железой; ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы.	Густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бёдер.	13,00-13,50
5	Взрослые контуры грудной железы с выступанием только соска; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен.	Волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника.	14,00-15,00

* стадия по Таннеру

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ОБРАЗЕЦ

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 15 ЛЕТ

(подписывает лицо, осуществляющее уход за ребенком)

Я _____

(Фамилия, Имя, Отчество полностью разборчиво)

настоящим подтверждаю свое добровольное согласие на лечение моего ребенка

(Фамилия, Имя, Отчество полностью разборчиво)

(Дата рождения)

лекарственными препаратами, направленными на предотвращение прогрессирования заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека.

Я подтверждаю, что мне разъяснено:

- почему проведение данного лечения необходимо моему ребенку;
- действие назначаемых моему ребенку препаратов;
- как необходимо давать моему ребенку назначенные препараты;
- возможное побочное действие препаратов, назначенных моему ребенку;
- что мой ребенок должен проходить регулярные обследования, в том числе сдавать кровь, для контроля течения ВИЧ-инфекции и назначенного лечения и выявления возможного побочного действия лекарств;
- в какие сроки я должна приводить ребенка на обследование;
- что эффект лечения может быть достигнут при неукоснительном соблюдении всех рекомендаций, данных мне лечащим врачом моего ребенка.

Я осознаю что:

- по состоянию здоровья моего ребенка ему необходимо лечение по поводу ВИЧ-инфекции;
- назначенные моему ребенку препараты должны подавлять размножение вируса в его организме и замедлять прогрессирование ВИЧ-инфекции;
- чем лучше я буду соблюдать режим приема препаратов моим ребенком, тем выше вероятность того, что увеличится продолжительность и качество его жизни;
- даже при абсолютном соблюдении мною всех правил приема препаратов моим ребенком излечение от ВИЧ-инфекции не произойдет;
- назначенное моему ребенку лечение может в любой момент быть прекращено по моему желанию;
- если вследствие проведения лечения возникнет угроза здоровью моего ребенка, я буду проинформирована об этом для принятия решения о целесообразности дальнейшего его проведения;
- если вследствие проведения лечения возникнет угроза жизни моего ребенка, это лечение может быть прекращено по решению лечащего врача. В этом случае мне должны быть разъяснены причины этого решения;
- все лекарственные препараты, назначаемые моему ребенку, разрешены к применению в России;

- как и любое лекарственное средство, назначенные моему ребенку препараты могут вызывать некоторые побочные реакции, информация о которых предоставлена мне моим лечащим врачом;

Я обязуюсь:

- по установленному графику приводить своего ребенка на медицинское обследование для контроля воздействия назначенных ему препаратов, заполнять предусмотренные для этого анкеты, давать разрешение на взятие крови на анализы;
- давать назначенные моему ребенку лекарственные препараты строго в соответствии с предписанием лечащего врача;
- выполнять рекомендации лечащего врача по уходу за моим ребенком, его кормлению;
- сообщать лечащему врачу обо всех нарушениях в приеме назначенных моему ребенку препаратов или прекращении лечения по каким-либо причинам;
- сообщать лечащему врачу обо всех изменениях в состоянии здоровья моего ребенка и делать это незамедлительно (в течение суток), если я считаю, что эти изменения связаны с приемом препаратов, назначенных моему ребенку;
- не посоветовавшись с лечащим врачом, не давать моему ребенку какие-либо лекарственные препараты и не делать прививки (даже если лекарства и прививки назначаются другим врачом). Если же прием этих лекарств неизбежен (например, в экстренных случаях), незамедлительно сообщать об этом лечащему врачу;
- сообщить врачу, назначившему моему ребенку лекарственные препараты в экстренных случаях, что ребенок получает препараты для лечения ВИЧ-инфекции.

Подпись лица, осуществляющего
уход за ребенком: _____

Дата: _____

Врач: _____
(Фамилия И.О., разборчиво)

_____ (подпись)

Дата: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ОБРАЗЕЦ

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПОДРОСТКА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ВОЗРАСТЕ 15 ЛЕТ И СТАРШЕ

Я _____

(Фамилия, Имя, Отчество полностью)

_____ года рождения, настоящим подтверждаю свое добровольное согласие на прием лекарственных препаратов, направленных на предотвращение прогрессирования имеющегося у меня заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции).

Я подтверждаю, что мне разъяснено:

- почему мне необходимо проведение этого лечения;
- действие назначаемых мне препаратов;
- действие, особенности приема и побочные эффекты назначенных мне препаратов.

Я проинформирован(а), что:

- Назначенные мне препараты не способны полностью уничтожить, находящийся в моем организме вирус иммунодефицита человека и полностью излечить меня или сделать не заразным(ой) . Однако они должны подавлять размножение вируса в моем организме и сдерживать дальнейшее развитие болезни.
- Лечение может быть успешным только если я буду соблюдать режим приема препаратов.
- Что, тем не менее, даже при абсолютном соблюдении мною всех правил приема препаратов, полной гарантии, что проводимая терапия будет успешной, нет. Однако если назначенное мне лечение не будет проводиться, заболевание будет прогрессировать быстрее.
- Все назначаемые мне лекарственные препараты разрешены к применению в России.
- Как и любые лекарственные средства, назначенные мне препараты могут вызывать некоторые побочные реакции, сведения о которых приведены в информационном листке, с которым я ознакомился(ась).
- Если вследствие проведения лечения возникнет угроза моему здоровью, я буду проинформирован(а) об этом.
- Что схема проводимого мне лечения может быть изменена по решению лечащего врача. В этом случае мне должны быть разъяснены причины этого решения.
- Назначенное мне лечение может в любой момент быть прекращено по моему желанию.

Я обязуюсь:

- Проходить медицинское обследование для контроля действия назначенных мне препаратов по установленному графику, заполнять предусмотренные для этого анкеты, сдавать на анализы кровь и мочу.
- Принимать назначенные мне лекарственные препараты строго в соответствии с предписанием лечащего врача.
- Сообщать лечащему врачу о всех нарушениях в приеме назначенных мне препаратов или прекращении их приема, по каким-либо причинам.
- Сообщать лечащему врачу (или лицу его замещающему) о всех изменениях в состоянии моего здоровья и делать это незамедлительно (в течение суток), если я считаю, что эти изменения связаны с приемом назначенных мне препаратов.

- Не принимать, не посоветовавшись с лечащим врачом (или лицом его замещающим), какие-либо другие лекарственные препараты (даже если они назначаются другим врачом). Если же прием этих лекарств неизбежен (например, в неотложных или экстренных случаях), обязательно сообщать лечащему врачу о том, что эти препараты принимались.

Подпись пациента _____ Дата: _____

Врач _____ (ФИО, разборчиво) _____ (подпись) Дата: _____