

© Коллектив авторов, 2013

В.В. ПОКРОВСКИЙ¹, О.Г. ЮРИН¹, А.В. КРАВЧЕНКО¹,
 В.В. БЕЛЯЕВА¹, В.Г. КАНЕСТРИ¹, Л.Ю. АФОНИНА², Т.Н. ЕРМАК¹, Е.В. БУРАВЦОВА¹, В.И. ШАХГИЛЬДЯН¹,
 Н.В. КОЗЫРИНА¹, Р.С. НАРСИЯ¹, В.Н. ЗИМИНА³, А.В. ПОКРОВСКАЯ¹, Д.С. КОНОВ¹, В.В. КОНОВ¹,
 М.А. ГОЛИУСОВА¹, О.С. ЕФРЕМОВА¹, А.А. ПОПОВА¹

¹ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора;

²Научно-практический Центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Минздрава России;

³ГКУЗ Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

ПРОТОКОЛЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ –	аланинаминотрансфераза	DRV –	дарунавир
АСТ –	аспартатаминотрансфераза	DRV/r –	дарунавир, бустированный ритонавиром
АРВТ –	антиретровирусная терапия	d4T –	ставудин
ВГВ –	вирус гепатита В	EFV –	эфавиренз
ВГС –	вирус гепатита С	ENF –	энфувиртид
ВИЧ –	вирус иммунодефицита человека	ETR –	этравирин
ВПГ –	вирус простого герпеса	FPV –	фосампренавир
ГГТ –	гамма-глутаминтрансфераза	FPV/r –	фосампренавир, бустированный ритонавиром
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота	FTC –	эмтрицитабин
ИП –	ингибиторы протеазы ВИЧ	IDV –	индинавир
ИППП –	инфекции, передаваемые половым путем	IDV/r –	индинавир, бустированный ритонавиром
ИФА –	иммуноферментный анализ	LPV/r –	лопинавир/ритонавир – комбинированный препарат, в состав которого входят лопинавир и бустирующий его ритонавир
КФК –	креатинфосфокиназа	MVC –	маравирик
ЛДГ –	лактатдегидрогеназа	NFV –	нелфинавир
МКБ-10 –	Международная классификация болезней, 10 пересмотр	NVP –	невирапин
НИОТ –	нуклеозидные (и нуклеотидные) ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	NVP/ZDV/3TC –	невирапин/зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты
ПЦР –	полимеразная цепная реакция	RAL –	ралтегравир
РНК –	рибонуклеиновая кислота	RPV –	рилпивирин
СПИД –	синдром приобретенного иммунодефицита	RTV –	ритонавир
Ф-АЗТ –	фосфазид	SQV –	саквинавир
ХГВ –	хронический гепатит В	SQV/r –	саквинавир, бустированный ритонавиром
ХГС –	хронический гепатит С	TDF –	тенофовир
ЦМВ –	цитомегаловирус	TDF/FTC –	тенофовир/эмтрицитабин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты
ЩФ –	щелочная фосфатаза	TPV –	типранавир
АВС –	абакавир	TPV/r –	типранавир, бустированный ритонавиром
АВС/ZDV/3TC –	абакавир/зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты	ZDV –	зидовудин
АВС/3TC –	абакавир/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты	ZDV/3TC –	зидовудин/ламивудин – комбинированный препарат, в состав которого входят указанные препараты
АТВ –	атазанавир	3TC –	ламивудин
АТВ/r –	атазанавир, бустированный ритонавиром		
ddI –	диданозин		

Постановка диагноза ВИЧ-инфекции

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

Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа:

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

Установление факта инфицирования ВИЧ

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

Эпидемиологические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

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

1. Факты, свидетельствующие об очень высоком риске заражения ВИЧ:

- переливание крови или ее препаратов, пересадка органов и тканей от ВИЧ-инфицированного лица;
- рождение обследуемой женщиной ребенка, инфицированного ВИЧ.

2. Факты, свидетельствующие о высоком риске заражения ВИЧ:

- рождение обследуемого лица от ВИЧ-инфицированной матери;
- регулярные незащищенные (без использования презерватива) половые контакты с ВИЧ-инфицированным больным или совместный с ним парентеральный прием психоактивных веществ;
- грудное вскармливание ВИЧ-инфицированного ребенка;
- грудное (путем приложения к груди или с использованием сцеженного молока) вскармливание ребенка ВИЧ-инфицированной женщиной.

3. Факты, свидетельствующие об определенном риске заражения ВИЧ:

- парентеральные вмешательства или повреждения, осуществлявшиеся инструментами, возможно контаминированными ВИЧ (т. е. во внутрибольничных и подобных им очагах ВИЧ-инфекции с парентеральным путем передачи ВИЧ или на территориях с высоким уровнем распространения ВИЧ);
- повреждение кожных покровов или слизистых оболочек инструментом, контаминированным ВИЧ (например, при оказании медицинской помощи больному ВИЧ-инфекцией), попадание крови больного ВИЧ-инфекцией на слизистые оболочки или поврежденную кожу обследуемого;
- однократный половой контакт с ВИЧ-инфицированным или регулярные половые контакты с использованием презерватива (возможны случаи его неправильного использования);

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

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

4. Факты, свидетельствующие о возможности заражения ВИЧ:

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

5. Отсутствие эпидемиологических факторов риска заражения ВИЧ может ставить под сомнение данные лабораторных исследований, которые в таких случаях рекомендуется повторить.

Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

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

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

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

- кандидоз трахеи, бронхов, легких, пищевода;
- кокцидиодомикоз (диссеминированный или внелегочный);
- криптококкоз внелегочный;
- криптоспориоз с диареей более 1 мес.;
- ЦМВ-инфекция (поражение других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов у больных старше 1 мес., ЦМВ-ретинит с потерей зрения);
- инфекция ВПГ (хронические язвы, не заживающие более 1 мес., или бронхит, пневмония, эзофагит);
- прогрессирующая деменция, приводящая к затруднению повседневной деятельности;
- синдром истощения — потеря массы тела >10% от исходной или диарея продолжительностью не менее 1 мес., или лихорадка более 1 мес.;
- гистоплазмоз (диссеминированный или внелегочный);
- изоспороз кишечника хронический (более 1 мес.);
- саркома Капоши;
- лимфома Беркитта;
- иммунобластная саркома;
- лимфома мозга первичная;
- микобактериозы, вызванные *M. avium-intracellulare* или *M. kansasii*, или другими атипичными микобактериями

(диссеминированные или с внелегочными проявлениями, кожи, шейных или воротных лимфатических узлов);

- туберкулез внелегочный;
- сальмонеллезная (но не тифо-паратифозная) возвратная септицемия;
- пневмоцистная пневмония;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- токсоплазмоз головного мозга у пациентов старше 1 мес.

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

Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции

Лабораторное обследование на ВИЧ выполняют при обязательном согласии пациента. Проведению этого исследования предшествует дотестовое консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции. После обследования при любом его исходе проводят послетестовое консультирование. Цели и методика проведения дотестового и послетестового консультирования описаны в соответствующем разделе.

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

Обнаружение антител к ВИЧ

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

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

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

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

Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, имеет свои особенности. Как у зараженных, так и у незараженных детей в первые 6–12 (иногда до 18) мес. жизни обнаруживаются антитела к ВИЧ материнского происхождения. У незараженных детей эти антитела исчезают, а у зараженных начинают вырабатываться собственные. Критерием, свидетельствующим о наличии у ребенка ВИЧ-инфекции, служит обнаружение у него антител к ВИЧ в возрасте старше 18 мес. Отсутствие

антител к ВИЧ у ребенка в возрасте старше 12 мес., рожденного от инфицированной ВИЧ матери, свидетельствует против наличия у него ВИЧ-инфекции (если он не получал грудного вскармливания).

Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала

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

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

Применяемые в настоящее время молекулярно-генетические методы позволяют провести не только качественный (определение наличия), но и количественный анализ содержания генетического материала ВИЧ в крови. Определение количества копий РНК ВИЧ в крови (так называемой вирусной нагрузки — ВН) имеет большое значение для оценки эффективности АРВТ.

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

Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции

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

Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции

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

клинического диагноза необходимо определить стадию и фазу ВИЧ-инфекции.

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

Российская классификация ВИЧ-инфекции

(Утверждена Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166)

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения:

2А. Бессимптомная.

2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.

2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний.

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

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

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

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

4В. Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы; фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);

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

5. Терминальная стадия (постановка этой стадии в настоящее время не рекомендуется).

Характеристика стадий ВИЧ-инфекции

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

Стадия 2 – стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ продолжается, однако уже прояв-

ляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител. Считается, что пациент находится в стадии острой ВИЧ-инфекции в течение 12 мес. после сероконверсии (появления антител к ВИЧ).

Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

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

2Б – *острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний* может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках. Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается так называемый асептический менингит, для которого характерен менингеальный синдром, однако ликвор визуально и цитологически не изменен, хотя его давление и повышено. Изредка может развиваться серозный менингит.

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

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

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, однако обычно она составляет 2–3 нед. Исключение составляет увеличение лимфатических узлов, которое может сохраняться на протяжении всего заболевания. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут рецидивировать.

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

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

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

В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют:

стадия 4А (обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения). Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов около 350 клеток/мкл;

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

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

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

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

тяжелых вторичных заболеваний. В настоящее время даже у пациентов с уровнем CD4-клеток, близким к 0, и тяжелыми вторичными заболеваниями лечение ВИЧ-инфекции не является бесперспективным, поэтому постановка диагноза «ВИЧ-инфекция, терминальная стадия» не рекомендуется.

Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции

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

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

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

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

Примеры:

1. ВИЧ-инфекция. Субклиническая стадия (3).
2. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4А) в фазе прогрессирования. Опоясывающий лишай. Кандидозный стоматит.
3. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4Б) в фазе прогрессирования в отсутствие АРВТ. Рецидивирующий опоясывающий лишай. Кандидозный стоматит. Сопутствующее заболевание – ХГС.
4. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4Б) в фазе прогрессирования в отсутствие АРВТ. Рецидивирующий опоясывающий лишай в анамнезе. Кандидозный стоматит. Сопутствующее заболевание – ХГС.
5. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В) в фазе прогрессирования на фоне АРВТ. Пневмоцистная пневмония. Кандидозный стоматит.
6. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В) в фазе ремиссии на фоне АРВТ. Пневмоцистная пневмония в анамнезе.

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

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

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

Определение случая СПИДа

Во многих странах в целях эпидемиологического надзора регистрируют не случаи ВИЧ-инфекции (как в России), а случаи СПИДа, т. е. случаи, когда у больного

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

- кандидоз трахеи, бронхов, легких, пищевода;
- кокцидиодомикоз (диссеминированный или внелегочный);
- рак шейки матки инвазивный;
- криптококкоз внелегочный;
- криптоспоридиоз с диареей более 1 мес.;
- ЦМВ-инфекция (поражение других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов у больных старше 1 мес.; ЦМВ-ретинит с потерей зрения);
- инфекция ВПГ (хронические язвы, не заживающие более 1 мес. или бронхит, пневмония, эзофагит);
- энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ;
- прогрессирующая деменция, приводящая к затруднению повседневной деятельности;
- гистоплазмоз (диссеминированный или внелегочный);
- изоспороз кишечника хронический (более 1 мес.);
- саркома Капоши;
- лимфома Беркитта;
- иммунобластная саркома;
- лимфома мозга первичная;
- микобактериозы, вызванные *M. avium-intracellulare*, или *M. kansasii*, или другими атипичными микобактериями (диссеминированные или с внелегочными проявлениями, кожи, шейных или воротных лимфатических узлов);
- туберкулез внелегочный;
- туберкулез легких;
- сальмонеллезная (но не тифо-паратифозная) возвратная септицемия;
- пневмоцистная пневмония;
- пневмония возвратная (2 и более эпизода в течение одного года);
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- токсоплазмоз головного мозга у пациентов старше 1 мес.;
- синдром истощения – потеря массы тела > 10% от исходной, или диарея продолжительностью не менее 1 мес., или лихорадка более 1 мес.

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

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

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

- B20 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], появляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- B20.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции.
- B20.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций.

- B20.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.
- B20.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций.
- B20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.
- B20.5 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов.
- B20.6 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.
- B20.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций.
- B20.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней.
- B20.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней.
- B21 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- B21.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши.
- B21.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта.
- B21.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом.
- B21.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кровотворной и родственных им тканей.
- B21.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований.
- B21.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований.
- B21.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных злокачественных новообразований.
- B22 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других уточненных болезней.
- B22.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии.
- B22.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита.
- B22.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома.
- B22.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.
- B23 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний.
- B23.0 – Острый ВИЧ-инфекционный синдром.
- B23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии.
- B23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.
- B23.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний.
- B24 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], неуточненная.
- F02.4 – Деменция при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (B22.0).

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

Международная классификация болезней (МКБ-10) в отличие от вышеприведенной Российской классификации ВИЧ-инфекции и аналогичных зарубежных классификаций, наиболее известными из которых являются классификации ВОЗ и CDC (классификации такого типа иногда называются классификациями стадий ВИЧ-инфекции), предназначена в основном не для определения стадии ВИЧ и прогноза течения заболевания в клинической практике, а для статистических целей. Поэтому прямых параллелей между ней и клиническими классификациями стадий ВИЧ-инфекции нет. Например, стадии 3 (субклинической) в МКБ-10 могут соответствовать следующие состояния: Z21 – Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]; V23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии; V23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках. С другой стороны, такое состояние, как «V20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза» может отмечаться при стадиях и 2В, и 4А, и 4Б, и 4В, и 5.

Диспансерное наблюдение за больным ВИЧ-инфекцией

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

Лицам, которым установлен диагноз ВИЧ-инфекции, проводится консультирование, разъясняющее цели, порядок, и необходимость диспансерного наблюдения. Уточняется готовность и возможность пациентов проходить регулярные обследования, а также меры, необходимые для решения выявленных проблем. Предлагается встать на диспансерное наблюдение. Цель диспансерного

наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами, как и вообще медицинской помощи – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, сохранение их трудоспособности. Основными задачами выступают психосоциальная поддержка пациентов, осуществляемая в том числе в процессе консультирования, и своевременное назначение АРВТ.

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

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

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

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

При *сборе анамнеза* желательно получить информацию о:

- времени и пути заражения ВИЧ (вероятном или известном). Сведения о тестировании на ВИЧ (дата первого положительного теста на ВИЧ, причина проведения тестирования, последний отрицательный тест на ВИЧ);
- заболеваниях, имеющих одинаковый с ВИЧ-инфекцией механизм передачи (гепатиты В и С, ИППП) или способствующих заражению ВИЧ;
- сексуальном и репродуктивном здоровье (методы контрацепции в настоящее время, данные о беременностях, эректильной дисфункции);
- курении, употреблении алкоголя и других психоактивных веществ.

При *сборе анамнеза заболевания* следует обратить внимание на:

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

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

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

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

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

При *физикальном обследовании* следует обратить внимание на клинические проявления, характерные для ВИЧ-инфекции (лимфаденопатия); признаки, свидетельствующие о перенесенных или имеющихся вторичных заболеваниях.

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

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

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

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

Обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции

Задачи обследования при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции включают:

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

- консультирование, установление контакта и психосоциальную адаптацию пациента.

Объем обследования при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции

Прием лечащего врача и консультации специалистов

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

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

Женщинам проводят консультацию гинеколога.

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

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

Лабораторные исследования

- Определение абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов в крови;
- определение количества РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови;
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула);
- анализ крови биохимический [общий белок, креатинин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, глюкоза, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, холестерин, триглицериды, (при повышенном уровне холестерина — липопротеины высокой и низкой плотности), панкреатическая амилаза или липаза];
- общий (клинический) анализ мочи;
- серологическое исследование на гепатит В (HbsAg, анти-HBcor IgG);
- серологическое исследование на гепатит С (анти-HCV IgG);
- серологическое исследование на сифилис.

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

Другие исследования

- Рентгенография (или флюорография) органов грудной клетки, лицам старше 35 лет — ЭКГ;
- проба Манту или диаскинтест;
- цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау;
- по показаниям проводят УЗИ органов брюшной полости, малого таза, почек и другие исследования, эластографию печени.

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

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

В случае необходимости повторных приемов может быть несколько.

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

Плановые обследования при диспансерном наблюдении до назначения АРВТ

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

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

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

Диспансерные приемы врача-инфекциониста проводятся:

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

- пациентам с другими стадиями ВИЧ-инфекции или при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 500 клеток/мкл – каждые 3 мес.

При проведении диспансерных приемов пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов < 500 клеток/мкл необходимо при консультировании больше внимания уделять вопросам АРВТ, мотивируя пациентов на необходимость ее начала.

Консультации специалистов

Консультации врачей-специалистов проводят при наличии показаний.

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

У женщин консультация гинеколога:

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

Лабораторные исследования

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

Другие исследования

- Рентгенография (или флюорография) органов грудной клетки – каждые 12 мес.;
- ЭКГ лицам старше 35 лет – каждые 12 мес.;
- проба Манту или диаскинтест – каждые 12 мес.;
- цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколу – по графику плановых осмотров гинеколога;
- по показаниям проводят УЗИ органов брюшной полости, малого таза, почек, эластографию печени и другие исследования.

Диспансерное наблюдение при проведении АРВТ

Лечение и оценка его эффективности проводится врачом-инфекционистом Центра по профилактике и борьбе со

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

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

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

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

СПИДом или врачами-инфекционистами других медицинских учреждений (федерального, регионального и муниципального подчинения), прошедшими подготовку для работы с больными ВИЧ-инфекцией.

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

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

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

Пациентам, находящимся на АРВТ, продолжают проводить те же исследования, что проводили им при диспансерном наблюдении до ее начала, однако частота проведения некоторых исследований изменяется.

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

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

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

Консультации специалистов

Проводятся в том же порядке, что и пациентам, не получающим лечения.

Лабораторные исследования

• Определение количества CD4⁺-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ проводят через 1 и 3 мес. после начала АРВТ, а затем через каждые 3 мес. в течение первого года. Если при исследовании, проведенном через 4 нед. после начала АРВТ, не произошло снижения уровня РНК ВИЧ более чем в 3 раза, рекомендуется дополнительное консультирование по вопросам приверженности к лечению и дополнительное исследование через 8 нед. после начала терапии. Если через 1,5 года после начала лечения у пациента в течение не менее 6 мес. отсутствуют клинические проявления вторичных заболеваний, а в двух последних исследованиях, проведенных с интервалом не менее 3 мес., уровень CD4⁺-лимфоцитов был

≥ 500 клеток/мкл, а ВН – < 50 копий/мл, исследования числа CD4-клеток и РНК ВИЧ можно проводить с интервалом в 6 мес. Если используется тест-система с минимальным уровнем определения РНК ВИЧ > 50 копий/мл, интервал обследования на ВН не должен превышать 3 мес.;

- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула) проводится через 1 и 3 мес. после начала лечения. Через 18 мес. после начала лечения при нормальных показателях гемограммы исследование можно проводить с интервалом в 6 мес. (если не применяются гемотоксичные препараты);
- анализ крови биохимический развернутый проводят в том же объеме и с той же частотой, что и у пациентов, не получающих терапию;
- анализ крови биохимический сокращенный (АЛТ, АСТ и креатинин) проводят каждые 12 нед. При применении панкреатических препаратов в дополнении к ним исследуют панкреатическую амилазу и/или липазу, при применении NVP уровень АЛТ определяют также после 1 и 2 мес. лечения;
- общий анализ мочи (каждые 12 нед.).

Другие исследования

Проводятся в том же порядке, что и пациентам, не получающим лечения.

Лекарственная терапия больных ВИЧ-инфекцией

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

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

Сила рекомендаций

1. Абсолютно рекомендуется.
2. Рекомендация умеренной силы.
3. Рекомендация выбора – можно как применять, так и не применять.
4. Не рекомендуется.

Доказательность рекомендаций

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

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

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

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

АРВТ

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

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

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

Дополнительными целями являются:

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

- уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента;

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

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

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

К принципам АРВТ можно отнести:

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

- своевременность — как можно более раннее начало АРВТ при появлении показаний к ней;

- адекватность — тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором оптимального для данного конкретного пациента их сочетания на основании существующих рекомендаций;

- непрерывность — постоянный прием антиретровирусных препаратов.

Показания для начала АРВТ у взрослых и подростков

Показания для начала АРВТ основываются на:

- наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по Российской классификации ВИЧ-инфекции в версии 2006 г.);
- снижении количества CD4⁺-лимфоцитов в крови;
- наличии и выраженности репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови (ВН).

По клиническим и иммунологическим показаниям АРВТ надо назначить:

- пациентам со стадией заболевания 2В, 4 и 5 (пациентам с вторичными заболеваниями) независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови (А1);

- пациентам с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни (А1);
- следующим категориям пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов 350–499 клеток/мкл (В2):

- пациентам с ВН > 100 000 копий/мл;

- пациентам старше 50 лет;

- больным ХГС;

- следующим категориям пациентов независимо от стадии заболевания, количества CD4-клеток и уровня РНК ВИЧ (В2):

- больным ХГВ;

- больным туберкулезом;

- больным с хроническими заболеваниями почек;

- больным с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами);

- пациентам с выраженной анемией или тромбоцитопенией, если они являются проявлениями ВИЧ-инфекции;

- пациентам с заболеваниями, требующими длительного применения терапии, угнетающей иммунитет (лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики);

- беременным.

По эпидемиологическим показаниям АРВТ рекомендуется назначать (С2):

- инфицированному партнеру, имеющему постоянного ВИЧ-негативного партнера, при условии предварительного консультирования обоих;

- при подготовке ВИЧ-инфицированного пациента к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

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

Если у пациента с количеством CD4⁺-лимфоцитов 350–499 клеток/мкл повышено ВН > 100 000 копий/мл выявлено впервые, для решения вопроса о назначении АРВТ рекомендуется повторное обследование через 3 мес. При сохранении высокого уровня ВН рекомендуется начать АРВТ (В2).

Действия при выявлении показаний к АРВТ

Период от выявления показаний к АРВТ до ее начала не должен превышать 2 нед. Поэтому консультационную работу по подготовке пациента к лечению необходимо начинать при первой же консультации лечащего врача и продолжать ее при каждой последующей.

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

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

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

3. Подобрать оптимальную для данного конкретного пациента схему АРВТ.

Прием антиретровирусных препаратов можно начинать до того, как будут окончательно установлены стадия и фаза заболевания и получен результат исследования уровня РНК ВИЧ. Если исследование ВН до начала АРВТ по каким-либо причинам невозможно, рекомендуется заморозить образец плазмы крови пациента и провести это исследование, когда такая возможность появится. Выявление возможных противопоказаний к отдельным антиретровирусным препаратом также не должно становиться препятствием для своевременного назначения АРВТ, так как в подавляющем большинстве случаев для этого достаточно таких общедоступных исследований, как анализ крови на гемоглобин и лейкоцитарную формулу и биохимический анализ крови.

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

Перед назначением лечения необходимо получить письменное информированное согласие пациента.

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

- осмотр лечащим врачом (включая консультирование, сбор анамнеза, полное физикальное обследование, выявление сопутствующих заболеваний, регистрацию сопутствующей терапии);
- регистрацию вторичных заболеваний и определение динамики их течения;
- определение индекса качества жизни;
- рентгенографию органов грудной клетки (если ее не проводили в течение последних 6 мес.);
- консультацию невролога (при назначении d4T или ddI, если ее не проводили в течение последних 6 мес.);
- у женщин — консультацию гинеколога (если ее не проводили в течение последних 6 мес.);
- общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарная формула);
- биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, билирубин и его фракции, КФК, амилаза или липаза, глюкоза);

- общий анализ мочи;
- исследование на генетическую предрасположенность к гиперчувствительности к АВС — определение HLA-B*5701; (невозможность проведения теста не является абсолютным противопоказанием для назначения АВС);
- тестирование тропизма ВИЧ (в России доступен генотипический тест), если предполагается назначить антагонисты CCR5-рецепторов.
- для женщин детородного возраста — экспресс-тест на беременность (не менее чем за 3 дня до начала лечения), если предполагается назначать EFV.

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

Поскольку весь комплекс исследований может занять длительное время, часть их можно провести уже после начала приема антиретровирусных препаратов. Также можно начать терапию, не дожидаясь получения результатов некоторых исследований, материалы для которых, тем не менее, должны быть взяты до начала лечения. Например, результаты исследования ВН не влияют на выбор терапии (за исключением случаев, когда предполагается назначить схему, содержащую АВС). Эти результаты нужны для оценки эффективности терапии и представляют, с этой точки зрения, ценность лишь в сравнении с исследованием, проведенным уже на фоне лечения (как минимум через месяц после его начала).

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

При назначении некоторых препаратов рекомендуется иметь результаты и других тестов, позволяющих оценить их эффективность и безопасность. К таким исследованиям можно отнести экспресс-тест на беременность (если предполагается назначить EFV женщине, способной к деторождению), общий анализ мочи (если предполагается назначать TDF), исследование на HLA B5701 (если предполагается назначать АВС или содержащие его препараты), исследование на тропность вируса к CCR5-рецепторам (если предполагается назначить их антагонисты).

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

Антиретровирусные препараты

Антиретровирусные (противоретровирусные) препараты нацелены на уязвимые этапы жизненного цикла ВИЧ и тем самым препятствуют его размножению. В настоящее время достаточно много таких препаратов создано и внедрено в клиническую практику. Создаются и испытываются новые препараты. Однако все они лишь подавляют размножение ВИЧ и не способны уничтожить генетический материал вируса, интегрированный в ДНК клетки хозяина. Они не способны привести к элиминации вируса из организма, т. е. к полному излечению от ВИЧ-инфекции.

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

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

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

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

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

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

В России разрешено к применению 24 антиретровирусных препарата, в том числе 8 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ из группы НИОТ [абакавир, диданозин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазад, эмтрицитабин (последний – в составе комбинированного препарата с тенофовиром)], 4 – из группы ННИОТ (невирапин, рилпивирин, этравирин, эфавиренз), 9 препаратов из группы ИП ВИЧ (атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, фосампренавир), 1 ингибитор слияния (энфувиртид), 1 ингибитор CCR5-рецепторов (маравирок) и 1 ИИ ВИЧ (ралтегравир).

Характеристика схем АРВТ

В настоящее время АРВТ проводится по схемам так называемой высокоактивной терапии (ВААРТ), т. е. пациенту одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов. При этом лечение проводится пожизненно, за исключением терапии в периоде острой ВИЧ-инфекции и при аварийных ситуациях. Ранее, когда выбор антиретровирусных препаратов был недостаточен, АРВТ проводилась по схемам монотерапии (одним препаратом) или битапии (двумя препаратами). Поскольку монотерапия и битапия кардинально уступают ВААРТ в эффективности, в настоящее время эти схемы не применяются (за исключением монотерапии бустированными ритонавиром ИП).

Последовательность назначения схем АРВТ

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

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

Под *схемами второго ряда* подразумевают режимы АРВТ, применяемые в случае неэффективности терапевтических схем первого ряда. Этим они отличаются от альтернативных схем, которые назначают особым категориям больных или при непереносимости предпочтительной схемы. Соответственно *схемы третьего ряда* назначают при неэффективности схем второго ряда.

Схемы резерва (схемы спасения) – нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов. Обычно они включают в себя препараты разных групп, подбор которых осуществляется инди-

видуально, исходя из анализа результатов исследования резистентности возбудителя и ранее проводимой терапии.

Предпочтительные, альтернативные и резервные схемы АРВТ

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

Предпочтительные – схемы, оптимальные по совокупности параметров: эффективность, безопасность (наименьшая вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов), переносимость (частота развития побочных эффектов), удобство приема, экономичность.

Альтернативные – схемы, уступающие предпочтительным по какому-либо параметру (чаще по удобству приема и экономичности). Однако для отдельных (особых) групп пациентов они имеют преимущество перед предпочтительными схемами по параметрам безопасности или эффективности.

Приемлемые – схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами. Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за непереносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

При выборе схемы лечения для конкретного пациента сначала рассматривается возможность назначения предпочтительной схемы. Если имеются данные, свидетельствующие о том, что альтернативная схема будет для данного пациента более эффективной, безопасной или переносимой (т. е. пациент относится к одной из особых групп) назначают альтернативную схему. Альтернативные схемы назначают также пациентам, у которых развилась непереносимость приоритетной схемы.

Антиретровирусные препараты и их сочетания, не рекомендуемые для проведения АРВТ (А4)

1. Любая монотерапия, за исключением бустированных ИП (см. приемлемые схемы), из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности.

2. Любая битапия, за исключением схем АРВТ, приведенных в приемлемых режимах, из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности.

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

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

5. d4Т + ddI (повышение токсичности и риск развития угрожающих жизни осложнений, в особенности во время беременности).

6. EFV + NVP или ETR (повышение токсичности).
7. EFV в I триместре беременности (возможен тератогенный эффект).
8. NVP – женщинам при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 250 клеток/мкл, мужчинам – > 400 клеток/мкл (повышенная вероятность развития гепатотоксичности как проявления реакции гиперчувствительности).
9. ETR + «неусиленные» ритонавиром ИП (ETR снижает концентрации ИП).
10. ETR + некоторые «усиленные» RTV ИП (ATV/г, FPV/г – ETR снижает их концентрации).
11. IDV + ATV (повышение токсичности).
12. SQV и DRV без «усиления» ритонавиром (из-за низкой эффективности и высокой вероятности развития резистентности).
13. Не бустированный ATV с TDF (возможное снижение эффективности).
14. Сочетание ИП/г с TDF у пациентов с выраженным нарушением функции почек.

АРВТ первого ряда

АРВТ первого ряда – терапия, проводимая пациенту, у которого она не менялась по причине неэффективности. Пациент, возобновляющий ранее прерванную эффективную терапию или сменивший схему лечения из-за ее непереносимости, все равно будет получать терапию первого ряда.

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

Предпочтительные схемы АРВТ первого ряда

2 НИОТ (Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, или TDF/FTC) в сочетании с **1 ННИОТ** [EFV] (А1).

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

Альтернативные схемы АРВТ первого ряда

Альтернативные схемы являются оптимальными для так называемых «особых категорий пациентов», т. е. для этих пациентов они наиболее эффективны, безопасны или переносимы.

К таким особым категориям относятся:

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

Схемы АРВТ, рекомендуемые особым группам пациентов

Пациенты с анемией или гранулоцитопенией

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

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

Приоритетным третьим препаратом является EFV, который заменяют на другой препарат при наличии противопоказаний к его назначению или непереносимости.

Женщины, у которых на фоне АРВТ не исключена беременность и рождение ребенка

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

Рекомендуемые схемы АРВТ:

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

Альтернативными препаратами в порядке приоритетности можно назначать DRV/г, SQV/г, другие ИП. Как альтернативные также могут назначаться d4T и ddI, но не в сочетании друг с другом.

Беременные

Рекомендуемые схемы АРВТ:

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

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

В качестве третьего компонента схемы АРВТ предпочтительными являются LPV/г в таблетках (400/100 мг 2 раза в сутки, а в III триместре – 600/150 мг 2 раза в сутки) или ATV/г в стандартной дозе, которая не меняется на протяжении всей беременности (А1).

При непереносимости LPV/г или ATV/г можно использовать (в порядке приоритетности) – DRV/г, SQV/г, NVP (при CD4 < 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ), EFV (только при сроке беременности более 13 нед.), NFV, IDV/г. Если применение ни одного из этих препаратов невозможно, могут использоваться другие бустированные ИП. Частота назначения всех ИП (за исключением ATV/г) – не реже 2 раз в сутки.

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется ZDV/ЗТС или ФАЗТ + ЗТС (А1). При наличии анемии или грануло-

цитопении проводится коррекция терапии, как описано в разделе «Пациенты с анемией и гранулоцитопенией». Не рекомендуется применять при беременности сочетание d4T с ddI из-за высокого риска развития лактоацидоза (A4).

Применение EFV не рекомендуется в I триместре беременности, так как он оказывает токсическое действие на плод (A1). Также не рекомендуется применение не бустированных ИП (эффективность может быть недостаточна). Если беременность наступила на фоне приема EFV или не бустированного ИП, их следует заменить препаратом, рекомендуемым для применения у беременных.

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

Более подробно вопросы назначения и проведения АРВТ у беременных представлены в руководствах и протоколах по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку.

Больные с исходно низким (< 50 клеток/мкл) количеством CD4⁺-лимфоцитов

Рекомендуемые схемы АРВТ:

ATV/г или DRV/г, или LPV/г в сочетании с ABC или TDF + 3ТС, или FTC.

При использовании в схемах АРВТ «усиленных» RTV ИП отмечено более быстрое и выраженное (по сравнению со схемой, включающей ННИОТ) увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов. Также более быстрое восстановление уровня CD4⁺-лимфоцитов происходит при применении ABC в сравнении с ZDV (B2). Поэтому для лечения пациентов с низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов рекомендуется применять схемы, включающие бустированный ИП. В качестве нуклеозидной основы рекомендуется применять комбинацию ABC с 3ТС (предпочтительно комбинированный препарат ABC/3ТС) или TDF с 3ТС в стандартных дозах (или комбинированный препарат TDF/FTC). Однако у пациентов с ВН > 100 000 копий/мл препараты, содержащие ABC, применять не рекомендуется.

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

Рекомендуемые схемы АРВТ:

- при количестве CD4⁺-лимфоцитов от 50 до 250 клеток/мкл (для женщин) или 400 клеток/мкл (для мужчин) и нормальном уровне активности АЛТ или АСТ – **NVP в сочетании с Ф-АЗТ или ZDV, или TDF** (при отсутствии признаков нарушения минерализации костей и/или патологии почек) или **ABC** (при отсутствии риска сердечно-сосудистой патологии) + **3ТС или FTC**;

- при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 250 клеток/мкл (для женщин) или > 400 клеток/мкл (для мужчин), или повышенном уровне АЛТ или АСТ, или непереносимости NVP – **ATV** (при его непереносимости – **EFV**) **в сочетании с Ф-АЗТ или TDF** (при отсутствии признаков нарушения минерализации костей и/или патологии почек), **или ZDV, или ABC** (при отсутствии риска сердечно-сосудистой патологии) + **3ТС или FTC**;

- при количестве CD4⁺-лимфоцитов < 50 клеток/мкл – **ATV/г или DRV/г в сочетании с TDF** (при отсутствии признаков нарушения минерализации костей и/или патологии почек) **или ABC** (при отсутствии риска сердечно-сосудистой патологии), **или Ф-АЗТ, или ZDV + 3ТС, или FTC** (в порядке приоритетности).

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

Не бустированный ATV (в отличие от большинства ИП), ИИ RAL, NVP из группы ННИОТ, а также антагонист CCR5-рецепторов MVC в наименьшей степени влияют на углеводный и липидный обмен. Поэтому указанные препараты оптимальны для этой группы пациентов, однако MVC разрешен к применению в России только в схемах второго ряда и схемах резерва.

Большинство ИП, за исключением не бустированного ATV, влияет на углеводный и липидный обмен сильнее, чем ННИОТ. Поэтому для этой группы пациентов ATV рекомендован как приоритетный третий препарат схемы АРВТ. При его непереносимости и непереносимости NVP рекомендуется назначение EFV. При непереносимости ННИОТ, ATV или ATV/г, или DRV/г может быть назначен RAL, а при невозможности его назначения – SQV/г или FPV/г.

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

Пациенты с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами)

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

Рекомендуемая схема АРВТ:

LPV/г или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или ZDV + 3ТС.

В качестве третьего препарата возможно применение **DRV/г (1200/200 мг в сутки)**.

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

Пациенты с ВИЧ-2

Рекомендуемые схемы АРВТ:

DRV/г или LPV/г в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + 3ТС или FTC.

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

Больные с сочетанной инфекцией

ВИЧ-инфекция и ХГВ, В+D

Рекомендуемые схемы АРВТ:

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

- при уровне активности АЛТ или АСТ более чем в 2,5 раза выше ВГН – **бустированный RTV ИП или RAL в сочетании с TDF + (3ТС или FTC) (B1)**.

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

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

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

Кроме того, у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГВ при развитии почечной патологии возможна замена TDF другим препаратом из группы НИОТ и добавление энтекавира в дозе 1 мг в сутки для лечения ХГВ (В2).

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

Возможно использовать один из следующих альтернативных вариантов:

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

Обострение гепатита В может наступить и при отмене TDF. Поэтому при развитии резистентности к этому препарату или его непереносимости следует заменить TDF на другой НИОТ и назначить другой препарат, подавляющий репликацию ВГВ (телбивудин или энтекавир).

ВИЧ-инфекция и ХГС

При лечении пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГС необходимо учитывать как возможное негативное взаимодействие антиретровирусных препаратов с препаратами, применяемыми для лечения ХГС, так и меньшую эффективность лечения ХГС при низком количестве CD4⁺-клеток. При уровне CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл рекомендуется начать с лечения ХГС, а после его завершения начать АРВТ. При уровне CD4⁺-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ, к которой через несколько недель присоединяют лечение ХГС. При уровне CD4⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ, а лечение ХГС – при повышении уровня CD4⁺-лимфоцитов > 350 клеток/мкл. Если не удается достичь уровня > 350 клеток/мкл, терапию ХГС присоединяют в том случае, когда ее польза превышает возможный риск.

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

Стандартная схема АРВТ для больных ВИЧ инфекцией, сочетанной с ХГС, не получающих лечения ХГС:

- при нормальном или незначительно повышенном (не более чем в 2,5 раза выше ВГН) уровне активности АЛТ или АСТ – **EFV в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC.**

- при более высоком уровне активности АЛТ или АСТ – **RPV или бустированный RTV ИП, или RAL в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC.**

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

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

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

Не рекомендуется сочетание рибавирина с ZDV (увеличивается частота развития анемии) (В4), ddI (повышается вероятность декомпенсации заболевания печени) или d4T (повышается вероятность развития стеатоза печени) (С4). АВС и рибавирин являются производными одного нуклеозида и конкурируют в процессе фосфорилирования, что не имеет клинического значения при назначении рибавирина в дозе не менее 13,6 мг/кг (стандартной терапевтической дозе).

Оптимальным сочетанием НИОТ является **TDF + (ЗТС или FTC)** в стандартных дозировках. При невозможности применять TDF, если у пациента нет анемии, назначают Ф-АЗТ или АВС. При наличии анемии (гемоглобин < 95 г/л) препаратом выбора является АВС (В2).

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

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

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

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

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

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

ВИЧ-инфекция и цирроз печени

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

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

ВИЧ-инфекция и заболевания почек

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

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

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

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

ВИЧ-инфекция и туберкулез

Показания к назначению АРВТ и основные ее принципы у больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) практически не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким (< 100 клеток/мкл) числом CD4⁺-лимфоцитов задержка начала АРВТ может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти, поэтому таким пациентам рекомендуется не откладывать начало АРВТ более чем на 2–3 нед. после начала противотуберкулезной терапии (табл. 5).

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

Альтернативные схемы

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

1. АВС + ZDV + ЗТС в стандартных дозировках (предпочтительно использовать комбинированный препарат ZDV/ЗТС/АВС – 1 таблетка 2 раза в день). У больных с уровнем РНК

ВИЧ > 100 000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема 2 НИОТ + ННИОТ (ZDV/ЗТС + EFV).

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

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

4. MVC 600 мг 2 раза в день + 2 НИОТ.

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

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

Приемлемые схемы АРВТ и режимы приема антиретровирусных препаратов

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

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

К таким схемам относятся:

1. ddI 400 мг в сутки (250 мг в сутки при массе тела < 60 кг) + ЗТС + EFV или «усиленный» RTV ИП, или RAL в стандартных дозировках (С2).

2. d4T 30 мг в сутки (вне зависимости от массы тела) + ЗТС + EFV или «усиленный» RTV ИП, или RAL в стандартных дозировках (С1).

3. TDF (в стандартной дозировке) + ddI (250 мг в сутки вне зависимости от массы тела) + EFV или «усиленный» RTV ИП, или RAL в стандартных дозировках (С3). При сочетании TDF и ddI возможен недостаточный иммунологический ответ при наличии полного подавления репликации ВИЧ.

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

5. ННИОТ + ИП – EFV + LPV/г; ETR + DRV/г (В2).

6. ИП/г + ИИ – LPV/г + RAL (В2).

7. Монотерапия бустированными ритонавиром ИП: LPV/г (2 таблетки 2 раза в сутки); DRV/г (в стандартной дозировке) (В2) без нуклеозидной основы. Проведение терапии по такой схеме возможно только для продолжения АРВТ при высокой эффективности схемы первой линии (полное подавление репликации РНК ВИЧ не менее 6 мес. и повышение количества CD4⁺-лимфоцитов > 500 клеток/мкл) при невозможности продолжать лечение по схеме ВААРТ или с целью упрощения схемы лечения.

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

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
НИОТ			
Зидовудин	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; < 5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае непереносимости (анемия) – снижение суточной дозы
Ламивудин	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекции дозы не требуется
Эмтрицитабин	80% выводится почками	Данных нет	Коррекции дозы не требуется
Ставудин	80% выводится почками	Не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени
Диданозин	50% выводится почками	Данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита
Тенофовир	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекции дозы не требуется
Абакавир	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; < 5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата	Избегать назначения. При индексе 5–6 баллов по Чайлду–Пью – 200 мг 2 раза в сутки (использовать сироп). При индексе > 6 баллов противопоказан
ННИОТ			
Невиррапин	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска развития тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4). При циррозе печени класса В или С по Чайлду–Пью противопоказан
Эфавиренз	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется. Данных мало	При повышении уровня аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС. По возможности следить за сывороточной концентрацией препарата
Этравирин	Печень (изоферменты CYP)	Данных мало	При циррозе печени класса А или В по Чайлду–Пью изменения дозы не требуется. При циррозе печени класса С данных по изменению дозы нет
ИП			
Индинавир	Печень (изоферменты CYP)	Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить, по крайней мере, до 600 мг 3 раза в сутки без ритонавира или 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки
Саквинавир	Печень (изоферменты CYP)	Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир/ритонавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Атазанавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Снизить дозу на 50%. При индексе 7–9 баллов по Чайлду–Пью – 300 мг 1 раз в сутки (использовать сироп). При индексе > 9 баллов не рекомендуется. При индексе > 7 баллов не рекомендуется использование атазанавира, усиленного ритонавиром
Фосампренавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	Индекс Чайлда–Пью и дозы. <i>Ранее не получали ИП:</i> 5–9 – 700 мг 2 раза в день; 10–15 – 350 мг 2 раза в день. <i>Ранее получали или не получали ИП:</i> 5–6 – 700 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день; 7–8 – 450 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день; 10–15 – 300 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
Дарунавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется. При тяжелом поражении печени противопоказан
Типранавир	Печень (изоферменты CYP)	Изменяется	При циррозе печени класса А или В по Чайлду–Пью применять с осторожностью. При циррозе печени класса С противопоказан
Ингибиторы слияния			
Энфувиртид	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы нет
Ингибиторы CCR5-рецепторов			
Маравирок	25% метаболизируется изоферментом 3A4 цитохрома P450	Влияние небольшое	Рекомендаций по изменению дозы нет. При наличии поражения печени концентрация препарата в крови может быть несколько выше
ИИ			
Ралтегравир	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется. При тяжелом поражении печени рекомендаций по изменению дозы нет

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

Таблица 4. Дозы антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности

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

ГД – гемодиализ.

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

Таблица 5. АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

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

Таблица 6. Взаимодействие рифабутина и антиретровирусных препаратов

Препарат	Концентрация антиретровирусного препарата	Концентрация рифабутина	Коррекция режима дозирования
Нуклеозидные ингибиторы	Не меняется	Не меняется	Применяют стандартные дозировки
FPV	↓ на 15%	↑ на 193%	FPV – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю
EFV	Не меняется	↓ на 35%	EFV – в стандартной дозировке; рифабутин – 450 мг в сутки или 600 мг 3 раза в неделю
IDV	↓ на 32%	↑ в 2 раза	IDV – 1000 мг каждые 8 ч; рифабутин – 150 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю
NVP	Не меняется	Не меняется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; рифабутин – 300 мг в сутки или 300 мг 3 раза в неделю
RTV	Не меняется	↑ в 4 раза	RTV – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3 раза в неделю
SQV	↓ на 40%	–	Не рекомендуется без усиления ритонавиром
LPV/r	Не меняется	↑ в 3 раза	LPV/r – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3 раза в неделю
ATV	Не меняется	↑ в 2,5 раза	ATV – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3 раза в неделю
Схемы ИП с усилением ритонавиром (SQV, ATV, IDV, APV, FPV, DRV)	–	–	ИП – в стандартной дозировке; рифабутин – 150 мг через день или 3 раза в неделю
ETR	↓ на 37%	↓ на 17%	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза рифабутина – 300 мг в сутки. Если ETR применяется вместе с ИП/г и необходимо использовать рифабутин, то следует искать замену ETR.
RPV	Не меняется	↓ на 46%	Одновременное применение противопоказано
RAL	Не меняется	Не меняется	Стандартные дозировки обоих препаратов
MVC	Не меняется	↓ возможно	Если MVC применяется без ИП/г, используют стандартные дозировки; если с ИП/г – MVC назначают в дозе 0,15 г 2 раза в день
ENF	Не меняется	Не меняется	Стандартные дозировки обоих препаратов

Изменение схемы АРВТ при развитии непереносимости антиретровирусных препаратов

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

При развитии непереносимости какого-либо из антиретровирусных препаратов схему АРВТ изменяют в соответствии со спектром побочных явлений. При развитии непереносимости одного из компонентов АРВТ сначала целесообразно попытаться провести корректирующие мероприятия, не изменяя дозы и схемы приема препаратов. Не рекомендуется снижать дозу одного из препаратов или отменять его на срок более 3 сут. Во избежание селекции устойчивых штаммов вируса лучше временно прервать прием всех препаратов. Целесообразно заменить не все препараты, а только то лекарственное средство, прием которого вызвал побочный эффект, с учетом механизма

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

Оценка эффективности АРВТ

Для оценки эффективности АРВТ используют клинические и лабораторные критерии.

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

Из лабораторных критериев оценки эффективности лечения наиболее информативным в настоящее время считается определение в крови уровня CD4⁺-лимфоцитов и ВН.

В России для определения ВН используется, в основном, метод ПЦР. При хорошем эффекте ВААРТ уже к 4–8-й неделе после начала лечения ожидается снижение уровня РНК ВИЧ приблизительно в 10 раз (т. е. на 1 log₁₀), к 12–16-й неделе – ниже 400 копий/мл, а через 24 нед. – ниже 50 копий/мл (ниже уровня определения) (А1). К этому же сроку (12–24-я неделя) можно ожидать и повышения уровня CD4⁺-лимфоцитов. В дальнейшем уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подъемы, не превышающие 1000 копий/мл; ожидается повышение уровня CD4⁺-лимфоцитов в среднем на 5–10 клеток/мкл в 4 нед. (В1). По мере повышения уровня CD4⁺-лимфоцитов происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).

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

Факторы, способствующие неудаче АРВТ, многообразны:

- высокий уровень ВН, низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов, наличие тяжелых вторичных заболеваний при начале лечения;
- изначальная резистентность вируса к применяемым препаратам;
- неадекватная предшествующая терапия;
- нарушение пациентом режима приема лекарств (из-за недостаточной приверженности к лечению или развития побочных реакций на прием препаратов);

Таблица 7. Смена антиретровирусных препаратов при развитии лекарственной непереносимости

Исходный препарат	Токсическая реакция	Препарат замены (приоритетные препараты указаны в алфавитном порядке, альтернативные – после «или» в порядке приоритетности)
АЗТ (ZDV)	Анемия, нейтропения, астения, бессонница, головная боль, тошнота	Ф-АЗТ, АВС, TDF или d4T, ddl
d4T	Периферическая невропатия, панкреатит Диарея, тошнота	Ф-АЗТ, АВС, TDF, ZDV Ф-АЗТ, АВС, TDF
ddl	Панкреатит Периферическая невропатия	Другие НИОТ, кроме d4T
ЗТС	Специфические токсические реакции не выявлены	–
TDF	Нефропатия, нарушение минерализации костей	Ф-АЗТ, АВС, ZDV
Ф-АЗТ	Анемия, нейтропения, тошнота	АВС, TDF или d4T, ddl
АТV или АТV/r	Желтуха, гипербилирубинемия, появление камней в почках. Прием высоких доз ИПП	ННИОТ или другой ИП (за исключением IDV), RAL
IDV или IDV/r	Нефролитиаз, тромбоцитопения, нарушения зрения Гипербилирубинемия Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ или другой ИП (за исключением АТV) ННИОТ или другой ИП (за исключением АТV) ННИОТ, АТV, АТV/r, DRV/r, FPV/r, SQV/r или RAL, MVC
FPV или FPV/r	Нарушения липидного и углеводного обмена. Гепатотоксичность	ННИОТ АТV/r, DRV/r или АТV, RAL, MVC АТV, АТV/r, DRV/r, FPV/r, NVP или EFV, RAL, RPV, ETR, MVC, SQV/r
LPV/r	Диарея, нарушения липидного и углеводного обмена	Другой ИП/r (кроме IDV), ННИОТ или АТV, RAL, MVC
SQV /r	Головная боль, тошнота, диарея Гепатотоксичность Нарушения липидного и углеводного обмена	Другой ИП/r (кроме LPV/r), ННИОТ или АТV, FPV, RAL, MVC АТV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, RPV или ETR, АТV, RAL, MVC ННИОТ, АТV/r, DRV/r или АТV, RAL, MVC
NVP	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка Гепатотоксичность	АТV/r, LPV/r, DRV/r, SQV/r или RAL LPV/r, АТV/r, DRV/r, SQV/r, FPV/r или RAL
EFV	Гепатотоксичность Сыпь, многоформная эритема, лихорадка Психические расстройства	АТV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r или RAL, MVC АТV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r или RAL, MVC NVP или RPV, ИП/r, АТV, RAL, MVC
ETV	Гепатотоксичность, Сыпь	АТV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, RPV, SQV/r или АТV, RAL, MVC АТV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r или RAL, MVC
RPV	Сыпь	АТV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r или RAL, MVC

- неправильное назначение терапии (неправильный режим приема препаратов, несоблюдение пищевого режима и т. д.);
- сопутствующий прием лекарств, снижающих эффективность какого-либо из компонентов АРВТ.

АРВТ считается недостаточно эффективной (или потерявшей эффективность) и нуждается в замене в следующих случаях:

- появление новых или рецидив ранее отмечавшихся вторичных заболеваний (не ранее чем через 12 нед. после начала лечения) (С2);
- отсутствие повышения числа $CD4^+$ -лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение одного года лечения (В2);
- снижение количества $CD4^+$ -лимфоцитов ниже уровня, отмеченного до начала АРВТ (В1);
- снижение числа $CD4^+$ -лимфоцитов более чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения (В2);
- отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови ниже 400 копий/мл ($2,6 \log_{10}$) через 12–16 нед. или 50 копий/мл ($1,7 \log_{10}$) через 24 нед. после начала лечения (А1);
- повышение ВН до уровня > 1000 копий/мл ($3,0 \log_{10}$) в двух повторных исследованиях, если до этого был достигнут неопределяемый уровень (А1).

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

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

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

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

Необходимо обратить внимание на следующие моменты:

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

Если выясняется, что нарушения режима приема или несоблюдение пищевого режима связаны с недисциплинированностью пациента, с ним проводят работу с целью повышения приверженности к терапии. При необходимости к ней привлекают специалиста,

имеющего соответствующую подготовку. Возможно назначение более удобного для пациента режима приема препаратов (например, 2, а не 3 раза в день; назначение препаратов, прием которых не зависит от приема пищи).

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

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

Если выясняется, что неудача терапии не связана с вышеперечисленными причинами, рекомендуется проведение теста на резистентность вируса к лекарственным препаратам и назначение новой схемы терапии с учетом результатов этого теста (А1).

Если исследование на резистентность вируса к антиретровирусным препаратам невозможно, подбор новой схемы терапии осуществляют эмпирическим путем со сменой всех трех препаратов (В1).

Смена АРВТ при недостаточной эффективности или потере эффективности ранее проводимого лечения

При неэффективности или потере эффективности ранее проводимой АРВТ, если нет возможности определить устойчивость вируса к антиретровирусным препаратам, рекомендуется смена всех трех препаратов (В1).

Если в составе схемы АРВТ первой линии пациент получал 2 НИОТ: ZDV + 3ТС или TDF + 3ТС, или Ф-АЗТ + 3ТС, или d4Т + 3ТС, то в схему АРВТ второй линии можно включить комбинацию ABC + ddI.

Если в составе схемы АРВТ первой линии пациент получал ABC + 3ТС, то в схему АРВТ второй линии можно включить комбинацию TDF + ZDV, а в качестве альтернативы — TDF (в стандартной дозировке) + ddI (0,25 г в сутки вне зависимости от массы тела). При сочетании TDF и ddI возможен недостаточный иммунологический ответ при полном подавлении репликации ВИЧ.

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

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

Препараты группы ИП используются в схемах второго и последующих рядов только в бустированном виде. Все они,

Таблица 8. Выбор третьего препарата в схемах АРВТ второй линии

Первоначально применяемые препараты	Препараты замены	
	основные	альтернативные (в порядке приоритетности)
Основной режим		
EFV	ATV/r	Другой ИП или RAL
Альтернативные режимы		
ATV или ATV/r	EFV, NVP, DRV/r	Другой ИП или RAL
LPV/r или FPV/r, или SQV/r	EFV, NVP, DRV/r	Другой ИП или RAL
NVP или RPV	ATV/r	Другой ИП или RAL
DRV/r	EFV или NVP	RAL

кроме ATV/г и DRV/г, в режиме 800/100 мг применяются не менее 2 раз в сутки. Существуют данные и о возможности назначения DRV/г в режиме 800/100 мг однократно у пациентов, ранее получавших терапию и не имеющих мутаций, вызывающих резистентность к DRV.

Для оптимального выбора препаратов в схеме АРВТ второй, третьей и последующих линий целесообразно провести тест на определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (А1).

Исследование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам проводят:

1. При неэффективности АРВТ (уровень РНК ВИЧ > 1000 копий/мл), если нет других явных причин ее неэффективности (нарушение приема препарата, нарушение всасывания препарата, сопутствующие или недавно перенесенные инфекционные заболевания, недавняя вакцинация) (А1).

Перед назначением анализа на выявление резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам необходимо определить уровень ВН (А1). Вирусологическими критериями неэффективности терапии являются:

- отсутствие снижения концентрации РНК ВИЧ на $1,5-2,0 \log_{10}$ копий/мл через 4 нед. и до недетектируемого уровня (< 50 копий/мл) через 24 нед. лечения, если не было перерыва в приеме препаратов;

- выявление РНК ВИЧ (в двух определениях с интервалом 1 мес.) после исходного снижения до недетектируемого уровня (< 50 копий/мл), если не было перерыва в приеме препаратов.

2. Перед началом АРВТ больным ВИЧ-инфекцией в периоде острой инфекции, если заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРВТ (В2).

Нецелесообразно проведение теста на выявление резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам:

- после перевода пациента на новую схему АРВТ (А4);
- при уровне ВН в интервале 50–500 копий/мл (А4). Если ее значение > 500, но < 1000 копий/мл, существует вероятность того, что тест на анализ резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам не будет выполнен успешно (В1);
- через 4 нед. и более после отмены терапии (А4).

Если в результате исследования резистентности ВИЧ установлено, что устойчивость вируса развилась к конкретному препарату, рекомендуется замена именно этого лекарственного средства (А1).

При наличии в гене обратной транскриптазы ВИЧ мутации резистентности М184V (мутация устойчивости к ЗТС и FTC), снижаются способность вируса к размножению и риск развития резистентности к ZDV и TDF. При развитии мутации М184V (но сохранении чувствительности к ZDV и/или TDF) целесообразно без отмены ЗТС включить в схему АРВТ еще один препарат из группы НИОТ. Чтобы поддержать мутацию М184V, снижающую репликативную способность вируса, рекомендуется при ее выявлении оставлять ЗТС в схеме лечения (В2).

Наибольшие сложности возникают при составлении схем АРВТ третьей и последующих линий, когда выбор эффективных препаратов существенно ограничен. В таких случаях, помимо оптимизации терапии, осуществляемой на основании результатов исследования резистентности, в схему АРВТ целесообразно включать противоретровирусные препараты новых классов (ингибиторы процесса присоединения ВИЧ к клетке, ингибиторы рецепторов CCR5 и ИИ ВИЧ) или препараты известных классов, имеющих другой спектр резистентности, или их сочетание – т. е. использовать схемы резерва (В1). Целью терапии больных, имеющих

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

Для всех лекарственных препаратов новых классов, включая ИП (ENF, MVC), ИИ (RAL), подбор индивидуализированной оптимизированной базовой терапии важен при попытке предотвратить или отсрочить развитие новой резистентности ВИЧ (В1). Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения и с помощью анализа резистентности. У больных с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам оптимальным выбором терапии является включение в схему АРВТ препаратов совершенного нового класса (ENF, MVC, RAL) в сочетании с препаратами известных классов, обладающих другим спектром резистентности (DRV, ETR) (В1).

Формирование приверженности к АРВТ

Общие принципы

Лечение ВИЧ-инфекции имеет длительный, практически пожизненный характер и требует от пациентов точного соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии. Вопросы организации работы по повышению приверженности пациентов к АРВТ имеют принципиальное значение в оказании медицинской помощи при ВИЧ-инфекции.

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

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

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

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

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

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

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

Определение приверженности к лечению

Под приверженностью к лечению понимают степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача.

В более узком смысле под приверженностью лечению подразумевается соответствие реального количества принимаемых препаратов предписанному.

Прием некорректной дозы рекомендованных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме представляют собой различные формы нарушения приверженности.

Приверженность к АРВТ ВИЧ-инфекции означает приверженность к системе оказания помощи при этом заболевании.

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

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

Способы формирования приверженности к лечению

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

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

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

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

На втором (индивидуальном) этапе консультирования врач выясняет проблемы, связанные с лечением заболевания у

конкретного пациента. Необходимо спросить пациента, как он относится к лечению, готов ли к нему, что может помешать регулярному приему препаратов АРВТ и посещению врача для получения препаратов и контроля лечения.

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

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

На третьем (поведенческом) этапе консультирования при обнаружении готовности к началу лечения обсуждают конкретные вопросы, связанные с режимом ВААРТ, возможными побочными эффектами и способами их коррекции; оформляется добровольное информированное согласие на лечение; подчеркивается взаимный характер обязательств, которые принимают на себя участники терапевтического процесса.

Существенное значение в формировании приверженности к лечению имеют:

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

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

Контроль за приверженностью к лечению

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

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

Литература

1. *Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2012. М.: Р. Валент, 2012. 528 с.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: Клинич. рекомендации. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков: Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2011 г.). Под ред. J. Lundgren, L. Peters, I. Eramova. Копенгаген: ВОЗ, 2011.
4. *Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А.* ВИЧ-инфекция. СПб., 2004. 696 с.

5. Хоффман К., Рокитро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011. Available from <http://www.hivbook.com>
6. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2012. Available from <http://www.bhiva.org>
7. Cahn P. et al. Efficacy and Safety at 48 weeks of Once daily (qd) versus Twicedaily (bid) Darunavir/ritonavir (DRV/r) in Treatment experienced HIV-1-infected Patients with no DRV Resistance Associated Mutations (RAMs) in the ODIN trial. Abstract presented at 17th conference on retroviruses and opportunistic infections. San Francisco, USA. 16–19 February 2010.
8. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 7,0; October 2013). European AIDS Clinical Society. <http://www.europeanaidsclinicalociety.org>
9. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) February 12, 2013. Available from <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
10. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2012; 308(4): 387–402.
11. WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, Guidelines, March 2010. Available from http://www.who.int/topics/hiv_aids/en/index.html
12. Афонина Л.Ю., Воронин Е.В., Фомин Ю.А., Козырина Н.В., Юрин О.Г., Покровский В.В. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинический протокол. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2013; 1(приложение). 16 с.
13. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
14. The use antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection (Recommendation for the public health approach). WHO, 2012. 269 с.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ)

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

1. Часто ли у Вас бывают случаи потери памяти (например, Вы забываете значительные события, даже самые недавние, назначенные встречи и т.д.)?

2. Чувствуете ли Вы, что стали медленнее думать, строить планы, решать проблемы?

3. Бывает ли Вам трудно сосредоточить внимание (например, на разговоре, на книге, на фильме)?

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

Считается, что у пациента имеется патология, если он ответил «определенно да» хотя бы на один вопрос. В случае выявления патологии по возможности необходимо провести нейропсихологическое обследование пациента. Нейропсихологическое обследование должно включать в

себя тесты для изучения следующих характеристик познавательной деятельности: слухоречевая и зрительная память, счет, скорость восприятия информации, внимание, научение, двигательные навыки (Antinori et al. Neurology, 2007). В случае выявления патологии требуется обследование пациента у невролога, проведение МРТ головного мозга и исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) на ВН и, если есть к тому показания, провести исследование генотипической резистентности к препаратам в двойной пробе СМЖ и плазмы крови.

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

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

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)

Абакавир (АВС)

Основной (приоритетный) препарат в схемах второго ряда.

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

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

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

Перед назначением АВС и содержащих его препаратов следует провести тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к АВС (определение гена HLA B5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата. Проведение этого исследования рекомендуется не только при назначении препаратов, содержащих АВС, но и при назначении АРВТ или при наступлении беременности у пациенток, получающих АРВТ. Кроме того, при назначении АВС и содержащих его препаратов следует помнить о возможности развития угрожающей жизни реакции гиперчувствительности, информировать пациента о ее проявлениях и действиях при ее возникновении.

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

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

Диданозин (ddI)

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

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

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

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

Ламивудин (ЗТС)

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

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

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

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

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

Входит в состав комбинированных препаратов: АВС/ЗДВ/ЗТС; АВС/ЗТС; ЗДВ/ЗТС; NVP/ЗДВ/ЗТС; TDF/ЗТС.

Зидовудин (ЗДВ)

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

Нельзя использовать совместно с Ф-АЗТ и d4T (взаимно снижают эффективность).

В схемах первого ряда применяется преимущественно в сочетании с ЗТС в составе комбинированного препарата зидовудин/ламивудин (ЗДВ/ЗТС). Если применяется

не в виде комбинированного препарата, предпочтительно использовать лекарственную форму, содержащую 300 мг препарата (разовая доза в 1 таблетке). При необходимости приема препарата более 2 раз в сутки или уменьшения дозы применяют капсулы по 100 мг.

Детям может быть назначен в форме раствора для приема внутрь.

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

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

Входит в состав комбинированных препаратов: ABC/ZDV/3ТС; ZDV/3ТС; NVP/ZDV/3ТС.

Ставудин (d4T)

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

В схемах второго ряда может применяться при неэффективности этих препаратов.

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

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

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

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

У детей может применяться в виде порошка.

Тенофовир (TDF)

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

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

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

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

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

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

Входит в состав комбинированного препарата TDF/3ТС.

Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC)

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

Активность FTC сравнима с активностью 3ТС. На фоне недостаточного подавления ВН возможно быстрое закрепление мутации 184V.

Обладает активностью в отношении ВГВ.

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

Требуется коррекция дозы FTC при почечной недостаточности.

Значимых взаимодействий с другими лекарственными веществами не выявлено.

Не зарегистрирован в РФ как отдельный препарат.

Зарегистрирован в составе комбинированного препарата TDF/FTC.

Фосфазид (Ф-АЗТ)

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

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

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

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

Комбинированные препараты

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

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

Поскольку препарат содержит ABC, следует информировать пациента о возможности развития угрожающей жизни реакции гиперчувствительности на ABC, ее проявлениях и действиях при ее возникновении. Перед назначением

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

Абакавир/ламивудин (АВС/ЗТС)

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

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

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

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

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

Зидовудин/ламивудин (ZDV/ЗТС)

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

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

Тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)

Таблетка содержит 200 мг FTC и 300 мг TDF. Стандартная доза – 1 таблетка в сутки вне зависимости от приема пищи. Побочные действия те же, что у TDF и FTC.

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

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ)

Невирапин (NVP)

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

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

У детей может применяться в форме суспензии для приема внутрь.

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

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

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

Входит в состав комбинированного препарата NVP/ZDV/ЗТС.

Рилпивирин (RPV)

Представитель второго поколения ННИОТ.

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

Совместное назначение с рифампицином, рифабутином приводит к значимому снижению биодоступности RPV. Одновременный прием RPV и лекарственных средств, повышающих уровень pH в желудке, может привести к снижению концентрации RPV в сыворотке крови, поэтому эти препараты следует принимать в разное время.

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

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

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

Поскольку у RPV не установлено значимых лекарственных взаимодействий с противовирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП HCV NS3/4A – теллапревиром, следует рассмотреть возможность включения RPV в схемы АРВТ у больных с ко-инфекцией.

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

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

Этравирин (ETR)

Представитель второго поколения ННИОТ.

Согласно инструкции по применению препарата, ETR показан для взрослых пациентов, которые получали АРВТ, включая больных с резистентностью к ННИОТ, в составе комбинированной терапии в суточной дозе 400 мг после еды. Может использоваться в составе резервных схем лечения в сочетании с ИП и НИОТ.

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

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

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

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

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

Эфавиренз (EFV)

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

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Атазанавир (ATV)

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

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

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

Если женщина получала небустированный ATV, при наступлении беременности со II триместра необходимо назначить его в дозе 300 мг в сутки и добавить 1 капсулу (100 мг) RTV.

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

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

во время еды. Как и у взрослых, у детей ATV применяется 1 раз в сутки.

Дарунавир (DRV)

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

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

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

Лопинавир/ритонавир (LPV/r)

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

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

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

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

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

У детей может применяться в форме раствора для приема внутрь.

Нелфинавир (NFV)

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

У детей может применяться в виде порошка.

Фосампренавир (FPV)

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

Применяется в виде таблеток по 700 мг. Без усиления RTV – по 1400 мг 2 раза в сутки; в сочетании с RTV – по 700

мг FPV + 100 мг RTV 2 раза в сутки или по 1400 мг FPV + 100 мг RTV 1 раз в сутки.

У детей может применяться в виде суспензии для приема внутрь.

Ритонавир (RTV или r)

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

Саквинавир (SQV)

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

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

Индинавир (IDV)

Вследствие плохой переносимости (появление камней в почках, нарушения углеводного и липидного обмена) используется только при невозможности применения или неэффективности других ИП. Может применяться в сочетании с RTV в схемах второго ряда и схемах резерва. Назначают в виде капсул по 400 мг без усиления RTV (по 800 мг каждые 8 ч натощак, запивая 0,5 л жидкости) или в сочетании с RTV в схемах второго ряда (по 800 мг IDV + 100 мг RTV 2 раза в сутки, запивая 0,5 л жидкости).

Ингибиторы слияния

Энфувиртид (ENF)

Применяют в резервных схемах в виде подкожных инъекций по 90 мкг 2 раза в сутки в сочетании с другими противоретровирусными препаратами. Ввиду плохой переносимости при возможности рекомендуется замена ENF на RAL.

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир (RAL)

Применяют в таблетках по 200 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки) в резервных схемах вместе с другими противоретро-

вирусными препаратами. Применяется преимущественно в резервных схемах. Рекомендуется для замены ENF у пациентов с плохой переносимостью последнего. Может применяться в схемах АРВТ у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию, включающую рифампицин.

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

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

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

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

Антагонист CCR5-рецепторов

Маравирок (Maraviroc, MVC)

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

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

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

- делавирдин (DLV) и все ИП, за исключением типранавира/ритонавира (TPV/r) увеличивают концентрацию MVC, что требует снижения его дозы до 150 мг 2 раза в сутки;
- эфавиренз (EFV), этравирин (ETR), рифампицин снижают концентрацию MVC что требует увеличения его дозы до 600 мг 2 раза в сутки.

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

Применять с осторожностью при почечной и печеночной недостаточности.

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

Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2013. № 6

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Бионика-Медиа»**117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57.
www.idbionica.ru**Размещение рекламы:
ООО «Бионика-Медиа»**Директор по рекламе: Корепанова Д.П.
Менеджер по рекламе: Титова А.В.
Тел.: (495) 786-25-57E-mail: reklama@bionika-media.ru**Отдел по работе с рекламными агентствами:**
E-mail: ra@bionika-media.ru**Заведующая редакцией
Н.В. Биятова****Адрес редакции:**111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Центральный НИИ эпидемиологии
РоспотребнадзораE-mail: epidinf@yandex.ru; crie@pcr.ru
www.epidemiology-journal.ru**Арт-директор
Лындина М.А.****Отдел дизайна и верстки:**Григорьева М.Н.,
Панова И.А. Полякова М.И.,
Смирнов А.И.**Подписка и распространение:**Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika.ru**Индексы по каталогу «Роспечать»****72537** — для индивидуальных
подписчиков**72541** — для предприятий
и организаций

ISSN 2226-6976



Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 13. Тираж 5000 экз. Отпечатано в ГУП «ИПК «Чувашия». Адрес: 428019, г. Чебоксары, ул. И.Яковлева, 13.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни».

Актуальные вопросы» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика-Медиа»

Свидетельство ПИ № ФС77-51207 от 13.09.2012 г. Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) © ООО «Бионика-Медиа»