

В.В. ПОКРОВСКИЙ<sup>1</sup>, О.Г. ЮРИН<sup>1</sup>, А.В. КРАВЧЕНКО<sup>1</sup>, В.В. БЕЛЯЕВА<sup>1</sup>, В.Г. КАНЕСТРИ<sup>1</sup>, Л.Ю. АФОНИНА<sup>2</sup>,  
Т.Н. ЕРМАК<sup>1</sup>, Е.В. БУРАВЦОВА<sup>1</sup>, В.И. ШАХГИЛЬДЯН<sup>1</sup>, Н.В. КОЗЫРИНА<sup>1</sup>, Р.С. НАРСИЯ<sup>1</sup>, В.Н. ЗИМИНА<sup>3</sup>,  
А.В. ПОКРОВСКАЯ<sup>1</sup>, О.С. ЕФРЕМОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов

## **ПРОТОКОЛЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ИНФЕКЦИОНИСТОВ

## СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения.....	4
Введение, источники информации.....	5
Оценка силы и доказательности рекомендаций.....	6
<b>1. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции.....</b>	<b>6</b>
1.1. Установление факта инфицирования ВИЧ.....	6
1.1.1. Эпидемиологические критерии диагностики ВИЧ-инфекции.....	6
1.1.2. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции.....	7
1.1.3. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции.....	7
1.1.3.1. Обнаружение антител к ВИЧ.....	7
1.1.3.2. Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала.....	8
1.1.3.3. Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции.....	8
1.2. Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции.....	8
1.2.1. Классификация ВИЧ-инфекции.....	8
1.2.2. Характеристика стадий ВИЧ-инфекции.....	8
1.2.3. Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции.....	10
1.3. Определение случая СПИДа.....	10
1.4. Состояния, связанные с ВИЧ-инфекцией, в МКБ-10.....	11
<b>2. Диспансерное наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией.....</b>	<b>11</b>
2.1. Обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции.....	13
2.2. Плановые обследования при диспансерном наблюдении до назначения АРВТ.....	13
2.3. Диспансерное наблюдение при проведении АРВТ.....	14
<b>3. Лечение больных ВИЧ-инфекцией.....</b>	<b>15</b>
3.1. Общие принципы лечения больных ВИЧ-инфекцией.....	15
3.2. Антиретровирусная терапия (АРВТ).....	15
3.2.1. Показания для начала АРВТ у взрослых и подростков.....	15
3.2.2. Действия при выявлении показаний к АРВТ.....	16
3.2.3. Антиретровирусные препараты.....	17
3.2.4. Схемы АРВТ (характеристика и принципы составления).....	17
3.2.4.1. Последовательность назначения схем АРВТ.....	17
3.2.4.2. Приоритетность выбора схем АРВТ.....	17
3.2.4.3. Антиретровирусные препараты и их сочетания, не рекомендуемые для проведения АРВТ.....	18
3.2.5. Оценка эффективности АРВТ.....	18
3.2.6. АРВТ первого ряда.....	19
3.2.6.1. Предпочтительные схемы АРВТ первого ряда.....	19
3.2.6.2. Альтернатвные схемы АРВТ первого ряда.....	19
3.2.7. Схемы АРВТ, рекомендуемые особым группам пациентов.....	20
3.2.7.1. Пациенты с анемией или гранулоцитопенией.....	20
3.2.7.2. Женщины, у которых на фоне АРВТ не исключены беременность и рождение ребенка.....	20
3.2.7.3. Беременные.....	20
3.2.7.4. Пациенты с исходно низким (< 50 клеток/мкл) количеством CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов.....	20
3.2.7.5. Пациенты старше 50 лет или имеющие нарушения липидного и углеводного обмена, больные с риском сердечно-сосудистой патологии.....	20
3.2.7.6. Пациенты с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами).....	21
3.2.7.7. Пациенты с ВИЧ-2.....	21
3.2.7.8. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГВ, В + D.....	21
3.2.7.9. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС.....	21
3.2.7.10. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и циррозом печени.....	22
3.2.7.11. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями почек.....	22
3.2.7.12. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом.....	24
3.2.8. Приемлемые схемы АРВТ и режимы приема антиретровирусных препаратов.....	25
3.2.9. Изменения схемы АРВТ.....	25
3.2.9.1. Изменение схемы АРВТ при развитии непереносимости антиретровирусных препаратов.....	25
3.2.9.2. Смена АРВТ при недостаточной эффективности или потере эффективности ранее проводимого лечения.....	27
3.2.9.3. Изменение схемы АРВТ с целью ее оптимизации.....	28
3.2.9.4. Прерывание АРВТ.....	29
3.2.10. Отражение наблюдения за пациентом в амбулаторной карте (истории болезни).....	29

3.3. Формирование у больного ВИЧ-инфекцией приверженности к диспансерному наблюдению и лечению .....	30
3.3.1. Определение приверженности к лечению .....	30
3.3.2. Способы формирования приверженности к лечению .....	30
3.3.3. Контроль приверженности к лечению.....	31
<b>4. Основные индикаторы качества оказания медицинской помощи взрослому больному ВИЧ-инфекцией .....</b>	<b>31</b>
<b>Приложение 1. Лист-вкладыш в амбулаторную карту «Развитие заболевания» .....</b>	<b>32</b>
<b>Приложение 2. Диагностика нарушений познавательной деятельности (нейрокогнитивных расстройств) .....</b>	<b>33</b>
<b>Приложение 3. Форма мониторинга нежелательных явлений АРВТ .....</b>	<b>34</b>
<b>Приложение 4. Алгоритмы коррекции побочных эффектов АРВТ.....</b>	<b>36</b>
<b>Приложение 5. Рекомендации Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом по применению антиретровирусных препаратов .....</b>	<b>43</b>

## СОКРАЩЕНИЯ

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

## Введение, источники информации

Данный протокол является четвертым пересмотром Протоколов диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией Национального научного общества инфекционистов<sup>1</sup> и основывается на следующих публикациях и методических документах:

1. 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. бол. Актуал. вопр.* 2013; 3(приложение). 16 с.
2. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
3. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 186 с.
4. Юрин О.Г., Беляева В.В., Козырина Н.В., Голубцова Е.В. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Методические рекомендации. *Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний.* М., 2007; 3: 83–108.
5. Покровский В.В., Юрин О.Г., Козырина Н.В., Буравцова Е.В. Правила постановки диагноза ВИЧ-инфекции. Методическое письмо. *Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний.* М., 2007; 4: 4–23.
6. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Показания к назначению лечения больных ВИЧ-инфекцией. Методическое письмо. *Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний.* М., 2007; 4: 4–23.
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. Диспансерное наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией. Методические рекомендации. *Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний.* М., 2007; 4: 83–97.
8. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. *ВИЧ-инфекция.* СПб., 2004. 696 с.
9. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. *ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение.* 2-е изд., исправл. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 486 с.
10. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. *Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. Практическое руководство для студентов, врачей интернов, клинических ординаторов и врачей всех специальностей.* М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. 92 с.

11. Покровский В.И., Покровский В.В., Юрин О.Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2001; 1: 7–10.
12. Покровский В.В., Юрин О.Г. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 1999; 2: 28–35.
13. Покровский В.В., Юрин О.Г., Буравцова Е.В. и др. Методические указания по организации лечебно-диагностической помощи и диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 170 от 18.08.1994.

При подготовке Протоколов использованы следующие зарубежные публикации, национальные и международные рекомендации:

1. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations World Health Organization, July 2014. <http://www.who.int>
2. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2012.* М.: Р. Валент, 2012. 528 с.
3. Lundgren J., Peters L., Eramova I., ред. *Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2011 г.).* Пер. с англ. Копенгаген: ВОЗ, 2011.
4. Хоффман К., Рокштро Ю.К. *Лечение ВИЧ-инфекции 2011.* <http://www.hivbook.com>
5. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2012. <http://www/bhiva/org>
6. Gatell J., Salmon-Ceron D., Lazzarin A. et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(11): 1484–1492.
7. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 7.0; October 2013). European AIDS Clinical Society. <http://www.europeanaid-sclincialsociety.org>
8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) Mai 1, 2014. <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>
9. Molina J.M., Podszadecki T.J., Johnson M.A. et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2007; 23(12): 1505–1514.
10. Squires K.E., Young B., DeJesus E. et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010; 24(13): 2019–2027.
11. *The use antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection (Recommendation for the public health approach).* WHO, 2013. 269 с.
12. Antiretroviral treatment of adult HIV infection; 2014 recommendation of the international AIDS Society USA Panel. *JAMA* 2014; 312(4): 410–425.

<sup>1</sup> *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2011, 3 (приложение); 2012, 6 (приложение); 2013, 6 (приложение).

Проект Протоколов и изменения, внесенные в версию 2014 г., были подробно обсуждены на круглом столе «Протоколы лечения ВИЧ-инфекции», проходившем в рамках VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 24–26 марта 2014 г.).

Кроме того, Протоколы, отдельные их положения и предполагаемые изменения были доложены и обсуждены на следующих отечественных и международных конференциях и совещаниях:

1. Третье глобальное консультативное совещание ВОЗ по стратегии применения антиретровирусных препаратов. Внедрение научных данных при подготовке будущих руководств по антиретровирусной терапии. Женева, 10–13 февраля 2014 г.
2. Региональная консультация UNAIDS «Возможность внедрения универсального подхода к лечению ВИЧ в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Стамбул, Турция, 28–29 апреля 2014 г.
3. Совещание медицинских работников ФСИН. Москва, 28 мая 2014 г.
4. Научно-практическая конференция «Актуальные теоретические и практические вопросы инфекционной патологии Северо-Кавказского региона». Нальчик, 16 сентября 2014 г.
5. Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции в республике Татарстан». Казань, 18 сентября 2014 г.
6. Научно-практическая конференция с международным участием «Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы». Санкт-Петербург, 25–26 сентября 2014 г.
7. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения». Москва, 1–3 октября 2014 г.

Проект Протоколов был представлен для ознакомления и обсуждения на сайте Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Утвержден на Пленуме правления Национального научного общества инфекционистов (Рязань, 30–31 октября 2014 г.).

## Оценка силы и доказательности рекомендаций

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

### Сила рекомендаций

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

### Доказательность рекомендаций

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

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

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

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

## 1. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции

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

Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа:

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

### 1.1. Установление факта инфицирования ВИЧ

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

#### 1.1.1. Эпидемиологические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

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

1. Факты, свидетельствующие об очень высоком риске заражения ВИЧ:
  - переливание крови или ее препаратов, пересадка органов и тканей от ВИЧ-инфицированного лица;
  - рождение обследуемой женщиной ребенка, инфицированного ВИЧ.
2. Факты, свидетельствующие о высоком риске заражения ВИЧ:
  - рождение обследуемого лица от ВИЧ-инфицированной матери;
  - регулярные незащищенные (без использования презерватива) половые контакты с ВИЧ-инфицированным больным или совместный с ним парентеральный прием психоактивных веществ;
  - грудное вскармливание ВИЧ-инфицированного ребенка;
  - грудное (путем приложения к груди или с использованием сцеженного молока) вскармливание ребенка ВИЧ-инфицированной женщиной.
3. Факты, свидетельствующие об определенном риске заражения ВИЧ:
  - парентеральные вмешательства или повреждения, осуществлявшиеся инструментами, возможно контаминированными ВИЧ (т. е. во внутривенных и подобных им очагах ВИЧ-инфекции с парентеральным путем передачи ВИЧ или на территориях с высоким уровнем распространения ВИЧ);

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

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

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

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

4. Факты, свидетельствующие о возможности заражения ВИЧ:

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

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

### 1.1.2. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

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

Особенно характерным признаком ВИЧ-инфекции является персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). Под этим термином понимают увеличение не менее двух лимфатических узлов не менее чем в двух не связанных между собой группах (у взрослых — за исключением паховых) до размера > 1 см (у детей > 0,5 см), сохраняющиеся 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;
- коццидиоидомикоз (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. Kansassii*, или другими атипичными микобактериями (диссеминированные или с внелегочными проявлениями, кожи, шейных или воротных лимфатических узлов);

- туберкулез внелегочный;

- сальмонеллезная (но не тифо-паратифозная) возвратная септицемия;

- пневмоцистная пневмония;

- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;

- токсоплазмоз головного мозга у пациентов старше 1 мес.

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

### 1.1.3. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции

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

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

#### 1.1.3.1. Обнаружение антител к ВИЧ

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

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

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

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

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

### 1.1.3.2. Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала

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

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

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

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

### 1.1.3.3. Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции

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

## 1.2. Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции

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

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

### 1.2.1. 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 диарея или лихорадка более 1 мес; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай:

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

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

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

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

### 1.2.2. Характеристика стадий ВИЧ-инфекции

*Стадия 1 – стадия инкубации* – период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител. Продолжительность ее обычно составляет от 4 нед. до 3 мес., но в единичных случаях может затягиваться и до 1 года. В этот период идет активное размножение ВИЧ, однако клиничес-



ких 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 антигена, нуклеиновых кислот.

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

Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

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

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

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

**2В — острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.** В 10–15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня CD4<sup>+</sup>-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 заболе-

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

**Стадия 4 — стадия вторичных заболеваний.** Продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4<sup>+</sup>-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 выделяются:

**стадия 4А (обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения).** Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-клеток, близким к 0, и тяжелыми вторичными заболеваниями лечение ВИЧ-инфекции не является бесперспективным, поэтому постановка диагноза «ВИЧ-инфекция, терминальная стадия» не рекомендуется.

### 1.2.3. Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции

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

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

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

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

#### Примеры:

1. ВИЧ-инфекция. Субклиническая стадия (3).

2. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4А) в фазе прогрессирования. Опоясывающий лишай. Кандидозный стоматит.

3. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4Б) в фазе прогрессирования в отсутствие 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 эпидемиологически значимым контактом по ВИЧ-инфекции, устанавливают эпидемиологический диагноз:

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

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

### 1.3. Определение случая СПИДа

Во многих странах в целях эпидемиологического надзора регистрируют не случаи ВИЧ-инфекции (как в России), а случаи СПИДа, 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<sup>+</sup>-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;
- коксидиоидомикоз (диссеминированный или внелегочный);
- рак шейки матки инвазивный;
- криптококкоз внегочный;
- 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 внегочный);
- изоспороз кишечника хронический (более 1 мес.);
- саркома Капоши;
- лимфома Беркитта;
- иммунобластная саркома;
- лимфома мозга первичная;
- микобактериозы, вызванные *M. Avium-intracellulare*, или *M. Kansassii*, или другими атипичными микобактериями (диссеминированные или с внегочными проявлениями, кожи, шейных или воротных лимфатических узлов);
- туберкулез внегочный\*;
- 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.

\*Российские критерии случаев, в которых туберкулез следует рассматривать как проявление СПИДа у больных ВИЧ-инфекцией:

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

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

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

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

- B20 — Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- B20.0 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции.
- B20.1 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций.
- B20.2 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.
- B20.3 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций.
- B20.4 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.
- B20.5 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов.
- B20.6 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.
- B20.7 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций.
- B20.8 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней.
- B20.9 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями 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, кроветворной и родственных им тканей.
- B21.7 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований.
- B21.8 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований.
- B21.9 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями 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 скринговое 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].

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]; B23.1 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии; B23.2 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках. С другой стороны, такое состояние, как «B20.4 — Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза» может отмечаться при стадиях 2В, и 4А, и 4Б, и 4В, и 5.

## 2. Диспансерное наблюдение за больным ВИЧ-инфекцией

Залогом эффективного лечения больных ВИЧ-инфекцией, увеличения продолжительности и сохранения качества их жизни служит психосоциальная адаптация пациентов и приверженность к системе диспансерного наблюдения, что в свою очередь способствует своевременному началу терапии, способной предотвратить развитие характерных для этого заболевания угрожающих жизни поражений. Поскольку пациенты не всегда могут обнаружить у себя признаки прогрессирования заболевания, целесообразно проводить их

активное выявление с помощью периодических обследований. Обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения должны проводиться с его добровольного информированного согласия. Рекомендуется активное приглашение ВИЧ-инфицированных лиц на периодические обследования, но при этом не должно нарушаться их право на отказ от обследования и лечения, а равно и право наблюдаться в медицинском учреждении по собственному выбору.

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

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

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

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

При консультациях лечащего врача, помимо сбора анамнеза и физического 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 (количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, ВН, данные биохимического и клинического исследований крови), результаты исследований лекарственной устойчивости (если они проводились).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Женщинам проводят консультацию гинеколога.

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

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

Из лабораторных исследований проводятся:

- определение абсолютного количества CD4<sup>+</sup>-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, ЦФХ, 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.

Проводятся также:

- рентгенография (или флюорография) органов грудной клетки;
- 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 представляется письменная информация о порядке получения им необходимой помощи (в том числе в нерабочее время) с указанием адресов и телефонов организаций, куда можно обратиться.

## 2.2. Плановые обследования при диспансерном наблюдении до назначения АРВТ

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

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

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

Диспансерные приемы врача-инфекциониста проводятся:

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

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

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

Женщинам — консультация гинеколога:

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

Консультации врачей других специальностей проводятся при наличии показаний.

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.;
- 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.

### 2.3. Диспансерное наблюдение при проведении АРВТ

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

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

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

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

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

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

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

Если через 1,5 года после начала лечения у пациента в течение 6 и более месяцев отсутствовало клинические проявления вторичных заболеваний, а в двух последних исследованиях, сделанных с интервалом в 3 и более месяцев количество CD4<sup>+</sup>-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.

Из лабораторных исследований проводятся:

- определение количества CD4<sup>+</sup>-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 10 раз, рекомендуется дополнительное консультирование

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

Исследование	Интервал между исследованиями, мес.	
	стадия 3, количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов ≥ 500 клеток/мкл	другие стадии или количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов < 500 клеток/мкл
Определение количества CD4 <sup>+</sup> -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<sup>+</sup>-лимфоцитов проводят через 3 мес.

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

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

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

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

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

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

### 3. Лечение больных ВИЧ-инфекцией

#### 3.1. Общие принципы лечения больных ВИЧ-инфекцией

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

#### 3.2. Антиретровирусная терапия (АРВТ)

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

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

К принципам АРВТ можно отнести:

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

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

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

- непрерывность – постоянный прием антиретровирусных препаратов.

#### 3.2.1. Показания для начала АРВТ у взрослых и подростков

Показания для начала АРВТ основываются на:

- наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по Российской классификации ВИЧ-инфекции);

- снижении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови;

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

*По клиническим и иммунологическим показаниям АРВТ надо назначить:*

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

- пациентам с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни (А1);

- следующим категориям пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 350–499 клеток/мкл (В2):

- пациентам с ВН > 100 000 копий/мл;

- пациентам старше 50 лет;
- больным ХГС;
- больным с хроническими заболеваниями почек;
- следующим категориям пациентов, независимо от стадии заболевания, количества CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-лимфоцитов 350–499 клеток/мкл повышение ВН > 100 000 копий/мл выявлено впервые, для решения вопроса о назначении АРВТ рекомендуется повторное обследование через 3 мес. При сохранении высокого уровня ВН рекомендуется начать АРВТ (В2).

### 3.2.2. 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 ста-

новиться 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 развитии 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 d4Т или ddI, если ее не проводили в течение последних 6 мес.);

- для женщин – консультацию гинеколога (если ее не проводили в течение последних 6 мес.);

- общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарная формула);

- биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, билирубин и его фракции, КФК, амилаза или липаза, глюкоза);

- общий анализ мочи;

- исследование на генетическую предрасположенность к гиперчувствительности к АВС – определение HLA В\*5701; (невозможность проведения теста не является абсолютным противопоказанием для назначения АВС);

- тестирование тропизма ВИЧ (в России доступен генотипический тест), если предполагается назначить антагонисты CCR5-рецепторов;

- для женщин детородного возраста – экспресс-тест на беременность (не менее чем за 3 дня до начала лечения), если предполагается назначать EFV.

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

Поскольку весь комплекс исследований может занять длительное время, часть их можно провести уже после начала приема антиретровирусных препаратов. Также можно начать



терапию, не дожидаясь получения результатов некоторых исследований, материалы для которых, тем не менее, должны быть взяты до начала лечения. Например, результаты исследования ВН не влияют на выбор терапии (за исключением случаев, когда предполагается назначить схему, содержащую АВС или RPV.). Эти результаты нужны для оценки эффективности терапии и представляют, 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 мочевина) анализы крови..

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

К таким исследованиям можно отнести:

- при назначении Efavirenz женщине, способной к деторождению – экспресс-тест на беременность;
- при назначении TDF – общий анализ мочи;
- при назначении АВС и содержащих его препаратов – исследование на HLA В\*5701 и уровень РНК ВИЧ в сыворотке крови;
- при назначении MVC – исследование на тропность вируса к CCR5-рецепторам;
- при назначении RPV – исследование на уровень РНК ВИЧ в сыворотке крови.

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

### 3.2.3. Антиретровирусные препараты

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

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

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

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

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

4. Препараты, воздействующие на рецепторы, используемые вирусом для проникновения ВИЧ в клетку хозяина

(ингибиторы фузии или слияния и ингибиторы гемокиновых рецепторов – CCR5).

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

В России разрешено к применению 25 антиретровирусных препаратов (не считая лекарственных форм, содержащих в себе несколько препаратов), в том числе 8 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ из группы НИОТ [абакавир, диданозин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир, фосфазид, 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, сакинавир, типранавир, фосампренавир), 1 ингибитор слияния (энфувиртин), 1 ингибитор CCR5-рецепторов (маравирик) и 2 ИИ ВИЧ (долутогравир и ралтегравир).

### 3.2.4. Схемы АРВТ (характеристика и принципы составления)

В настоящее время АРВТ проводится по схемам так называемой высокоактивной терапии (ВААРТ), когда пациенту одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов. При этом лечение проводится пожизненно, за исключением профилактической терапии (химиопрофилактики), проводимой после эпидемически значимого контакта с больным ВИЧ-инфекцией или инфицированным ВИЧ материалом, а в некоторых случаях и терапии, назначенной в периоде острой ВИЧ-инфекции или во время беременности. Ранее, когда выбор антиретровирусных препаратов был небольшим, АРВТ проводилась по схемам монотерапии (одним препаратом) или битерапии (двумя препаратами). Поскольку монотерапия и битерапия кардинально уступают ВААРТ в эффективности, в настоящее время эти схемы не применяются. Исключение составляют назначаемые с целью упрощения АРВТ монотерапия ИП/г или битерапия ИП/г + НИОТ или ИП/г + ИИ.

#### 3.2.4.1. Последовательность назначения схем АРВТ

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

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

Под *схемами второго ряда* подразумевают режимы АРВТ, применяемые в случае неэффективности терапевтических схем первого ряда. Этим они отличаются от альтернативных схем, которые назначают особым категориям больных или при переносимости 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 индивидуально, исходя из анализа результатов исследования резистентности возбудителя и ранее проводимой терапии.

#### 3.2.4.2. Приоритетность выбора схем АРВТ

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

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

**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, и поэтому являются предпочтительными в этих случаях..

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

При выборе схемы лечения для конкретного пациента 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 переносимость приоритетной схемы. Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за переносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

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

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

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

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

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

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

6. TDF + ddI (в дозе 400 мг) — значительное повышение токсичности ddI, снижение иммунологической эффективности терапии.

7. EFV + NVP или ETR (повышение токсичности);

8. EFV женщинам, планирующие беременность, и в I триместре беременности (возможен тератогенный эффект).

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

10. ETR + «неусиленные» ритонавиром ИП (ETR снижает концентрации ИП).

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

12. IDV + АТV (повышение токсичности).

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

14. Небустированный АТV с TDF (возможное снижение эффективности).

15. Сочетание АТV/г с TDF у пациентов с заболеваниями почек (возможна нефротоксичность).

16. АВС и EFV при ВН > 100 000 копий/мл.

### 3.2.5. Оценка эффективности АРВТ

Для оценки эффективности АРВТ используют клинические и лабораторные критерии.

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

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

В России для определения ВН используется в основном метод ПЦР. При хорошем эффекте АРВТ уже к 4–8-й неделе после начала лечения ожидается снижение уровня РНК ВИЧ приблизительно в 10 раз (т. е. на 1 log<sub>10</sub>), 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<sup>+</sup>-лимфоцитов. В дальнейшем уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подъемы, не превышающие 1000 копий/мл; ожидается повышение уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в среднем на 5–10 клеток/мкл в 4 нед. (В1). По мере повышения уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов происходит регресс вторичных заболеваний (если они были).

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

**Факторы, способствующие неудаче АРВТ**, многообразны:

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

- неправильное назначение терапии (неподходящая для пациента схема лечения, плохое консультирование по режиму приема препаратов и т. д.);

- сопутствующий прием лекарств, снижающих эффективность какого-либо из компонентов АРВТ.

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

- появление новых или рецидив ранее отмечавшихся вторичных заболеваний (не ранее чем через 12 нед. после начала лечения) (С2);
- отсутствие повышения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение одного года лечения (В2);
- снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов ниже уровня, отмеченного до начала АРВТ (В1);
- снижение количества CD4<sup>+</sup>-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<sub>10</sub>) через 12–16 нед. или ниже 50 копий/мл (1,7 log<sub>10</sub>) через 24 нед. после начала лечения (А1);
- повышение ВН до уровня > 1000 копий/мл (3,0 log<sub>10</sub>) 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<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ не учитываются 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.*

Возможно проведение дополнительного обследования с целью выявления сопутствующих заболеваний (гепатиты, панкреатит и т. д.) или вредных привычек (прием алкоголя, курение), способствующих появлению побочных эффектов. Проводится лечение сопутствующих заболеваний. При незначительных побочных эффектах, вероятно ухудшающих качество жизни пациента, но не угрожающих его здоровью, или при наличии вредных привычек проводят дополнительное консультирование пациента с целью повышения приверженности к терапии. Возможна замена плохо переносимого препарата.

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

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

### 3.2.6. АРВТ первого ряда

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

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

#### 3.2.6.1. Предпочтительные схемы АРВТ первого ряда

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

При использовании сочетаний ZDV + ЗТС, АВС + ЗТС и ТДФ + ФТС 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, ТДФ/ФТС (300+150 мг) 1 раз в сутки.

#### 3.2.6.2. Альтернативные схемы АРВТ первого ряда

Альтернативные схемы являются оптимальными для так называемых особых категорий пациентов, поскольку для этих пациентов они наиболее эффективны, безопасны или переносимы.

К таким особым категориям относятся:

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

### 3.2.7. Схемы АРВТ, рекомендуемые особым группам пациентов

#### 3.2.7.1. Пациенты с анемией, эритропенией или гранулоцитопенией

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

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

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

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

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

Рекомендуемые схемы АРВТ:

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

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

#### 3.2.7.3. Беременные

Рекомендуемые схемы АРВТ:

АТV/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 АТV/г в стандартной дозе, которая не меняется на протяжении всей беременности (А1).

При непереносимости LPV/г или АТV/г можно использовать (в порядке приоритетности) DRV/г, SQV/г, NVP (при количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 250 клеток/мкл и нормальном уровне АЛТ и АСТ), EFV (только при сроке беременности более 13 нед.). Если применение ни одного из этих препаратов невозможно, могут использоваться другие бустированные ИП. Частота

назначения всех ИП (за исключением АТV/г) — не реже 2 раз в сутки.

В качестве нуклеозидной основы рекомендуется ZDV/ЗТС или Ф-АЗТ + ЗТС. При наличии анемии, эритропении или гранулоцитопении проводится коррекция терапии, как описано в разделе «Пациенты с анемией, эритропенией и гранулоцитопенией». Не рекомендуется применять при беременности сочетание d4T с ddI из-за высокого риска развития лактоацидоза (А4).

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

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

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

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

Рекомендуемые схемы АРВТ:

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

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

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

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

Выбор третьего препарата:

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

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

Небустированный ATV (в отличие от большинства ИП), ИИ RAL, NVP, RPV и ETV из группы ННИОТ, а также антагонист CCR5-рецепторов MVC в наименьшей степени влияют на углеводный и липидный обмен. Поэтому указанные препараты оптимальны для этой группы пациентов, однако MVC и ETV разрешены к применению в России только в схемах второго ряда и схемах резерва, а применение RAL ограничено его высокой стоимостью.

Большинство ИП/г влияют на углеводный и липидный обмен сильнее, чем препараты других групп.

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

### **3.2.7.6. Пациенты с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами)**

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

Рекомендуемая схема APBT:

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

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.

### **3.2.7.7. Пациенты с ВИЧ-2**

Рекомендуемые схемы APBT:

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

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

### **3.2.7.8. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГВ, В + D**

Рекомендуемые схемы APBT:

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

- при уровне активности АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза выше ВГН – **бустированный ИП/г или RAL в сочетании с TDF + (ЗТС или FTC) (В).**

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

Решающим фактором для выбора TDF, ЗТС и FTC в схемах APBT 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 APBT, не включавшую TDF, его необходимо назначить вместо другого НИОТ. В качестве альтернативы при невозможности назначения TDF дополнительно к APBT рекомендуется назначение энтекавира в дозе 1 мг в сутки как четвертого препарата (ЗТС при этом не отменяется).

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

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

Возможно использовать один из следующих альтернативных вариантов:

- подобрать препараты в схему APBT 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 переносимости следует заменить TDF на другой НИОТ и назначить другой препарат подавляющий репликацию ВГВ (телбивудин или энтекавир). Если имеет место только резистентность ВИЧ к TDF, но его переносимости нет, возможно сохранение TDF в схеме лечения с добавлением другого НИОТ, к которому ВИЧ сохранил чувствительность.

### **3.2.7.9. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС**

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

- меньшую эффективность лечения ХГС при низком количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов;
- гепатотоксичность некоторых антиретровирусных препаратов;
- возможное негативное взаимодействие антиретровирусных препаратов с препаратами, применяемыми для лечения ХГС.

При количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 500 клеток/мкл рекомендуется начать с лечения ХГС, а после его завершения, при необходимости, начать APBT. При количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл рекомендуется начать APBT, к которой через несколько недель присоединить лечение ХГС. При количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 350 клеток/мкл рекомендуется начать APBT, а лечение ХГС начать при повышении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 350 клеток/мкл. Если не удастся достичь уровня > 350 клеток/мкл, терапию ХГС присоединяют в том случае, когда ее польза превышает возможный риск.

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

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

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

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

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

- при нормальном или незначительно повышенном (не более чем в 2,5 раза выше ВГН) уровне активности АЛТ и/или АСТ – EFV или RPV в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + 3ТС, или FТС;

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

Стандартная схема APBT для больных ВИЧ-инфекцией + ХГС, получающих лечение ХГС ПегИФН-альфа-2 и рибавирином:

- при нормальном уровне активности АЛТ и/или АСТ или повышении его не более чем в 2,5 раза выше ВГН – EFV или RPV (при наличии противопоказаний к назначению EFV) в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF + 3ТС, или FТС;

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

Включение в состав схемы терапии ХГС с генотипом 1 (в дополнение к ПегИФН и рибавирину) ИП NS3 телапревира (TVR) и боцепревира (BOC) и и симепревира (SMV) также обуславливает выбор схемы APBT (табл. 2).

Применение RAL, RPV или ETR в составе схемы APBT 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 APBT при сочетании с тройной терапией ХГС проводят по тем же принципам, что и при сочетании с двойной терапией.

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

### 3.2.7.10. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и циррозом печени

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

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

### 3.2.7.11. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями почек

У пациентов с патологией почек можно использовать предпочтительные схемы APBT. 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:

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

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

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

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

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

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

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
<b>НИОТ</b>			
Зидовудин	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; < 5% выводится почками в неизменном виде	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае переносимости (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 неизменном виде	Накопление препарата	Избегать назначения. При индексе 5–6 баллов по Чайлду–Пью – 200 мг 2 раза в сутки (использовать сироп). При индексе > 6 баллов противопоказан
<b>НИИОТ</b>			
Невирапин	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска развития тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4). При циррозе печени класса В или С по Чайлду–Пью противопоказан
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
<b>ИП</b>			
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	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	<b>Индекс Чайлда–Пью и дозы</b> <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
<b>Ингибиторы слияния</b>			
Энфувиртид	Система цитохрома не участвует в метаболизме	Не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы нет
<b>Ингибиторы ССR5-рецепторов</b>			
Маравирик	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
<b>ИИ</b>			
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: Wyleset & 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
FTC	200 мг 1 раз в сутки	> 50	Стандартная доза
		30–49	200 мг каждые 2 дня
		15–29	200 мг каждые 72 ч
		< 15 (включая ГД)	200 мг каждые 96 ч
TDF /FTC	1 таблетка 1 раз в сутки	> 50	Стандартная доза каждые 24 ч
		30–49	1 таблетка каждые 48 ч
		< 30 и ГД	Не рекомендуется

ГД – гемодиализ.

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

### 3.2.7.12. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Показания к назначению АРВТ и основные ее принципы у больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) практически не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким (< 100 клеток/мкл) количеством CD4<sup>+</sup>-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 первого ряда* для лечения ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом: **EFV в сочетании с Ф-АЗТ или ABC, или TDF, или ZDV + ЗТС, или FTC**. При массе тела больного 60 кг и более суточная доза EFV может быть увеличена до 800 мг. Не рекомендуется одновременный прием рифампицина и ИП, RPV и ETR.

#### Альтернативные схемы

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

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



Таблица 5. АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Количество CD4 <sup>+</sup> -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 <sup>+</sup> -лимфоцитов до значений < 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно
> 350 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулеза, одновременно проводят контроль количества CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов становится < 350 клеток/мкл или имеет место прогрессирование туберкулезного процесса. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов > 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулеза

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<sup>+</sup>-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 + 2 НИОТ.

4. MVC 600 мг 2 раза в день + 2 НИОТ.

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

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

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

### 3.2.8. Приемлемые схемы АРВТ и режимы приема антиретровирусных препаратов

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

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

К таким схемам относятся:

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

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

3. TDF (в стандартной дозировке) + ddI (250 мг в сутки вне зависимости от массы тела) + EFV или ИП/г, 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<sup>+</sup>-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 (B2).

6. ИП/г + ИИ — LPV/г + RAL (B2).

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

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

### 3.2.9. Изменение схемы АРВТ

#### 3.2.9.1. Изменение схемы АРВТ при развитии непереносимости антиретровирусных препаратов

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

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

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

но попытаться провести корректирующие мероприятия, не изменяя дозы и схемы приема препаратов. Не рекомендуется снижать дозу одного из препаратов или отменять его на срок более 3 сут.

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

Если необходимость в отмене препарата, вызвавшего нежелательное явление, все же возникает, то для минимизации

риска развития резистентности может быть рекомендована следующая тактика:

- при применении схем, содержащих 2 НИОТ + ИП или ИИ, возможно временное прерывание приема всех препаратов;
- при применении схем, содержащих 2 НИОТ + ННИОТ (если предполагается, что нежелательное явление связано именно с ННИОТ), целесообразно временно отменить только его, продолжив прием нуклеозидной основы не менее 1 недели.

Если предполагается, что непереносимость связана с НИОТ, возможна временная отмена одного из препаратов

нуклеозидной основы, только если в схеме АРВТ присутствует ИП.

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

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

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

Если в составе схемы АРВТ первого ряда пациент получал 2 НИОТ: ZDV + ЗТС или TDF + ЗТС, или Ф-АЗТ + ЗТС, или d4Т + ЗТС, то в схему АРВТ второго ряда можно включить комбинацию ABC + ddI.

Если в составе схемы АРВТ первого ряда пациент получал ABC + ЗТС, то в схему АРВТ второго ряда 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.

Получаемый в первоначальной схеме ЗТС при назначении новой схемы желательно не отменять, даже если обнаружена резистентность к нему (мутация резистентности к ЗТС снижает репликативные возможности ВИЧ и повышает чувствительность к некоторым другим НИОТ).

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, 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 второго, третьего и последующих рядов целесообразно провести тест на определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (А1).

**Исследование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам проводят:**

1. При выявлении вирусологической неэффективности АРВТ, если нет других явных причин для нее (нарушение приема препарата, нарушение всасывания препарата, сопутствующие или недавно перенесенные инфекционные заболевания, недавняя вакцинация) (А1).

2. Перед началом АРВТ больным ВИЧ-инфекцией, если известно, что заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРВТ (В2).

**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, ABC, TDF или d4Т, ddI
d4Т	Периферическая невропатия, панкреатит Диарея, тошнота	Ф-АЗТ, ABC, TDF, ZDV Ф-АЗТ, ABC, TDF
ddI	Панкреатит Периферическая невропатия	Другие НИОТ, кроме d4Т
ЗТС	Специфические токсические реакции не выявлены	–
TDF	Нефропатия, нарушение минерализации костей	Ф-АЗТ, ABC, ZDV
Ф-АЗТ	Анемия, нейтропения, тошнота	ABC, TDF или d4Т, ddI
ATV или ATV/г	Желтуха, гипербилирубинемия, появление камней в почках.	ННИОТ или другой ИП (за исключением IDV), RAL
IDV или IDV/г	Нефролитиаз, тромбоцитопения, нарушения зрения Гипербилирубинемия Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ или другой ИП (за исключением ATV) ННИОТ или другой ИП (за исключением ATV) ННИОТ, ATV, ATV/г, DRV/г, FPV/г, SQV/г или RAL, MVC
FPV или FPV/г	Нарушения липидного и углеводного обмена Гепатотоксичность	ННИОТ, ATV/г, DRV/г или ATV, RAL, MVC ATV, ATV/г, DRV/г, FPV/г, NVP или EFV, RAL, RPV, ETR, MVC, SQV/г
LPV/г	Диарея, нарушения липидного и углеводного обмена	Другой ИП/г (кроме IDV), ННИОТ или ATV, RAL, MVC
SQV /г	Головная боль, тошнота, диарея Гепатотоксичность Нарушения липидного и углеводного обмена	Другой ИП/г (кроме LPV/г), ННИОТ или ATV, FPV, RAL, MVC ATV/г, DRV/г, FPV/г, LPV/г, RPV или ETR, ATV, RAL, MVC ННИОТ, ATV/г, DRV/г или ATV, RAL, MVC
NVP	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка Гепатотоксичность	ATV/г, LPV/г, DRV/г, SQV/г или RAL LPV/г, ATV/г, DRV/г, SQV/г, FPV/г или RAL
EFV	Гепатотоксичность Сыпь, многоформная эритема, лихорадка Психические расстройства	ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г или RAL, MVC ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г или RAL, MVC NVP или RPV, ИП/г, ATV, RAL, MVC
ETR	Гепатотоксичность, Сыпь	ATV/г, DRV/г, FPV/г, LPV/г, RTV, SQV/г или ATV, RAL, MVC ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г или RAL, MVC
RPV	Сыпь	ATV/г, DRV/г, LPV/г, SQV/г, или RAL, MVC

Таблица 8. Выбор третьего препарата в схемах АРВТ второго ряда

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

Целесообразно проведение теста на выявление резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам:

- после перевода пациента на новую схему АРВТ (А4);
- при уровне ВН < 500 копий/мл (А4);
- через 4 нед. и более после отмены терапии (А4).

Если ВН находится в интервале от 500 до 1000 копий/мл, существует вероятность того, что результат теста на анализ резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам не будет достоверен (В1);

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 M184V (мутация устойчивости к ЗТС и FTC), снижаются способность вируса к размножению и риск развития резистентности к ZDV и TDF. Рекомендуется при выявлении мутации M184V оставлять ЗТС в схеме лечения (В2). При развитии этой мутации, но сохранении чувствительности к ZDV и/или TDF целесообразно включить в схему АРВТ еще один препарат из группы НИОТ без отмены ЗТС.

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

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

Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения АРВТ и теста на резистентность У больных с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам оптимальным выбором терапии является включение в схему АРВТ препаратов нового класса (ENF, MVC, RAL) в сочетании с препаратами ранее применявшихся классов, обладающими другим спектром резистентности (DRV, TDF, ETR) (В1).

### 3.2.9.3. Изменение схемы АРВТ с целью ее оптимизации

Под оптимизацией понимается изменение эффективной и хорошо переносимой АРВТ, чтобы сделать ее более подходящей

для конкретного пациента. Одним из вариантов оптимизации является упрощение проводимой терапии.

Показаниями к оптимизации АРВТ являются:

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

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

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

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

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

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

Примерами оптимизации АРВТ с переходом на препараты другой группы может быть упрощение терапии путем перехода

с ИП/г на ННИОТ. Это можно делать и с целью удешевления терапии.

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

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

Возможно применение следующих схем моно- и битаерапии:

- DRV/г;
- LPV/г;
- ATV/г + ЗТС;
- DRV/г + ЗТС;
- LPV/г + ЗТС;
- LPV/г + RAL.

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

### 3.2.9.4. Прерывание АРВТ

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

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

Тем не менее, на практике АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией иногда приходится прерывать, например, по решению пациента, из-за невозможности явиться для получения препаратов и т. д. Очень редко необходимость отмены антиретровирусных препаратов может быть связана с побочными проявлениями, особенно если они носят угрожающий жизни характер.

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

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

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

1. За месяц до отмены терапии заменить препарат из группы ННИОТ на ИП ВИЧ (в крайнем случае можно использовать схему на основе ИП в течение 7–14 дней). Затем вся схема АРВТ отменяется.

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

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

С пациентами, прерывающими терапию, должно быть проведено консультирование, на котором следует обсудить отрицательные (угроза прогрессирования ВИЧ-инфекции) и благоприятные («отдых» от лекарств) последствия этого шага. Должна быть разъяснена необходимость продолжения диспансерного наблюдения и его доступность для пациента, а также возможность возобновления терапии.

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

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

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

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

Рекомендуется:

- в записях, производимых при первичном обследовании пациента и при плановых и внеочередных обследованиях, отражать уровень ВН и количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов;
- у получающих АРВТ пациентов отражать отклонения в результатах других лабораторных исследований, приурочен-

ных к данному визиту, и давать их интерпретацию с точки зрения эффективности и безопасности АРВТ;

- при назначении неприоритетной схемы АРВТ формулировать обоснование выбора конкретной схемы.

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

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

Лечение ВИЧ-инфекции проводится пожизненно и требует от пациентов точного соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии. Вопросы организации работы по повышению приверженности пациентов к 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 нём 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 противоречливой терапии.

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

Необходимо обучать специалистов этому подходу и объединять их в мультипрофессиональные команды, в

которые должны входить врач-инфекционист, медицинская сестра, психолог и социальный работник, а также по мере необходимости — нарколог, фтизиатр и другие профильные специалисты. Врачи-инфекционисты и медицинские сестры кабинетов инфекционных заболеваний также должны обучаться мультипрофессиональному подходу и работать в формате мультипрофессиональных команд.

#### 3.3.1. Определение приверженности к лечению

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 —  $\leq 85\%$ .

#### 3.3.2. Способы формирования приверженности к лечению

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

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

*Консультирование* — взаимодействие, конфиденциальный диалог с пациентом, направленный на изменение его поведения, основанный на предоставлении информации и психологической поддержке.

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

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

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

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

*На третьем (поведенческом) этапе* консультирования при обнаружении готовности к началу лечения обсуждают конкретные вопросы, связанные с режимом 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».

### 3.3.3. Контроль приверженности к лечению

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

*Оценка уровня приверженности к лечению отдельного пациента на основании метода подсчета таблеток.* При использовании данного метода пациент должен 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.

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

Процессуальные индикаторы:

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

Временные индикаторы:

1. Исследование ВН было проведено перед началом АРВТ, через 4 и 13 нед. после ее начала.
2. Пациент с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 350 клеток/мкл или наличием вторичных заболеваний начал получать АРВТ в течение 2 недель после определения показаний к ее началу.
3. Исследование количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов назначается<sup>1</sup> и проводится<sup>2</sup> при плановых визитах пациентам с отсутствием показаний к АРВТ на стадии 3 при количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 500 клеток/мкл не реже 1 раза в 6 мес., а пациентам на других стадиях и с меньшими показателями иммунного статуса – не реже 1 раза в 3 мес.
4. Исследование количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и ВН при плановых визитах проводится пациентам, получающим АРВТ, не реже 1 раза в 3 мес.<sup>3</sup>

Профилактические индикаторы:

1. В течение года пациент проходил рентгенологическое обследование грудной клетки.
2. При постановке на диспансерное наблюдение проведено обследование на гепатиты В, С и сифилис.
3. Беременной назначена<sup>1</sup> АРВТ, и она ее получает<sup>2</sup>.
4. Пациент, имеющий ВИЧ-негативного полового партнера, получает АРВТ.
5. Пациенту с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 350 клеток/мкл назначена<sup>1</sup> химиопрофилактика туберкулеза, и он ее получает<sup>2</sup>.
6. Пациенту с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 200 клеток/мкл назначена<sup>1</sup> химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии, и он ее получает<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Индикатор качества работы врача.

<sup>2</sup>Индикатор качества работы учреждения или регионального управления здравоохранением.

<sup>3</sup>Исключение составляют пациенты, получающие АРВТ в течение не менее полутора лет, при отсутствии в течение 6 и более месяцев клинических проявлений вторичных заболеваний и количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 500 клеток/мкл, а ВН – ниже 50 копий/мл в двух последних исследованиях, сделанных с интервалом в 3 и более месяцев. В этом случае плановые исследования CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и ВН можно проводить с интервалом 6 мес.





## ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ)

Оценку нарушений познавательной деятельности (когнитивных функций) целесообразно проводить у всех ВИЧ-инфицированных пациентов без отягощающих факторов (тяжелые психиатрические заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, в том числе алкоголем, текущие оппортунистические инфекции 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. (A. 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 проведение исследования генотипической резистентности к препаратам в двойной пробе СМЖ и плазмы крови (по показаниям).

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

## ФОРМА МОНИТОРИНГА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ АРВТ

### ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

ФИО \_\_\_\_\_

В начале НЯ \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_ Рост (см) \_\_\_\_\_ Вес (кг) \_\_\_\_\_

Пол:  Муж  Жен Беременность:  Нет  Да, неделя \_\_\_\_\_

### ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ

*Запишите все даты в формате дд ммгггг. время — в 24-часовом (чч: мм).*

		НЯ № [ ]	НЯ № [ ]	НЯ № [ ]
Если возможно, указать диагноз		_____	_____	_____
Дата начала		_____	_____	_____
Время начала		_____	_____	_____
Дата окончания		_____	_____	_____
Время окончания		_____	_____	_____
Было ли НЯ серьезным?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Нет, но клинически значимо
Если да, указать почему	Привело к смерти	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Угрожало жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Постоянное или длительное снижение трудоспособности/инвалидность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Привело к госпитализации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Увеличило срок госпитализации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Другие медицинские критерии (указать в описании)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Какую схему АРВТ принимал пациент во время возникновения НЯ?		_____	_____	_____
Указать срок использования схемы АРВТ		_____	_____	_____
Была ли АРВТ изменена в связи с НЯ?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Если да, была ли она остановлена?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если да, была ли изменена доза?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Была ли терапия возобновлена?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно
Если да, появилось ли НЯ повторно?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Связано ли НЯ с: (указать препараты, которые получал пациент)		_____	_____	_____
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать другую возможную причину		_____	_____	_____
Правильно ли была назначена доза препарата?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать препарат и назначенную дозу		_____	_____	_____
Правильно ли пациент принимал препарат?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если нет, указать препарат и причину отклонения от назначенного режима		_____	_____	_____
Проводилась ли коррекция НЯ?		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если да, указать метод коррекции		_____	_____	_____
Исход НЯ (указать только один)		_____	_____	_____
Восстановление исходного состояния		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Неполное восстановление исходного состояния		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Осложнения		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Неизвестно		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Смерть		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Если смерть, было ли НЯ причиной смерти		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Если пациент умер, указать дату смерти:		_____	_____	_____
Была ли выполнена аутопсия? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет		_____	_____	_____

**КОММЕНТАРИИ ИЛИ ОПИСАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ**

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

---

---

---

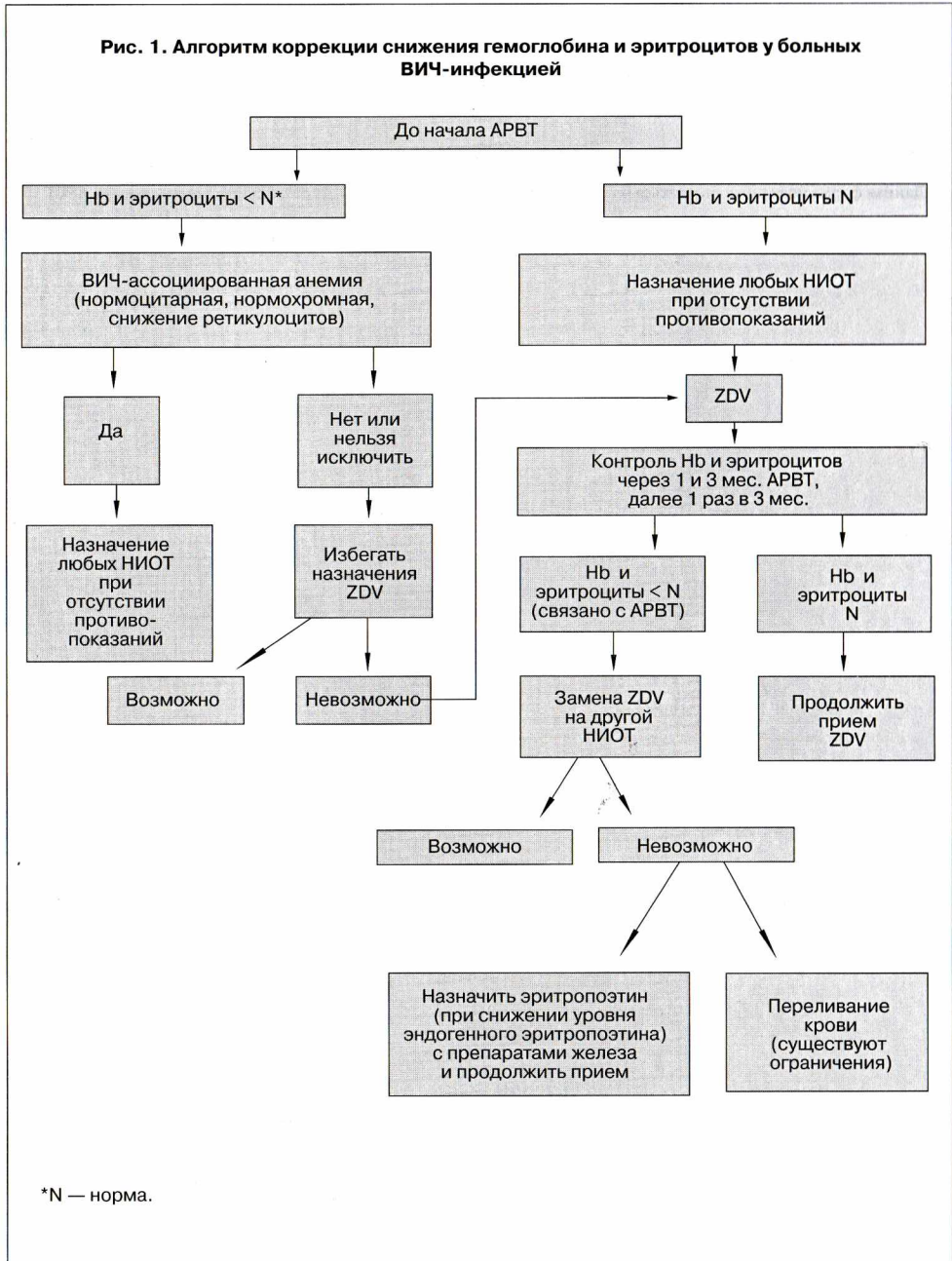
---

Дата заполнения \_\_\_\_\_ Подпись лечащего врача \_\_\_\_\_

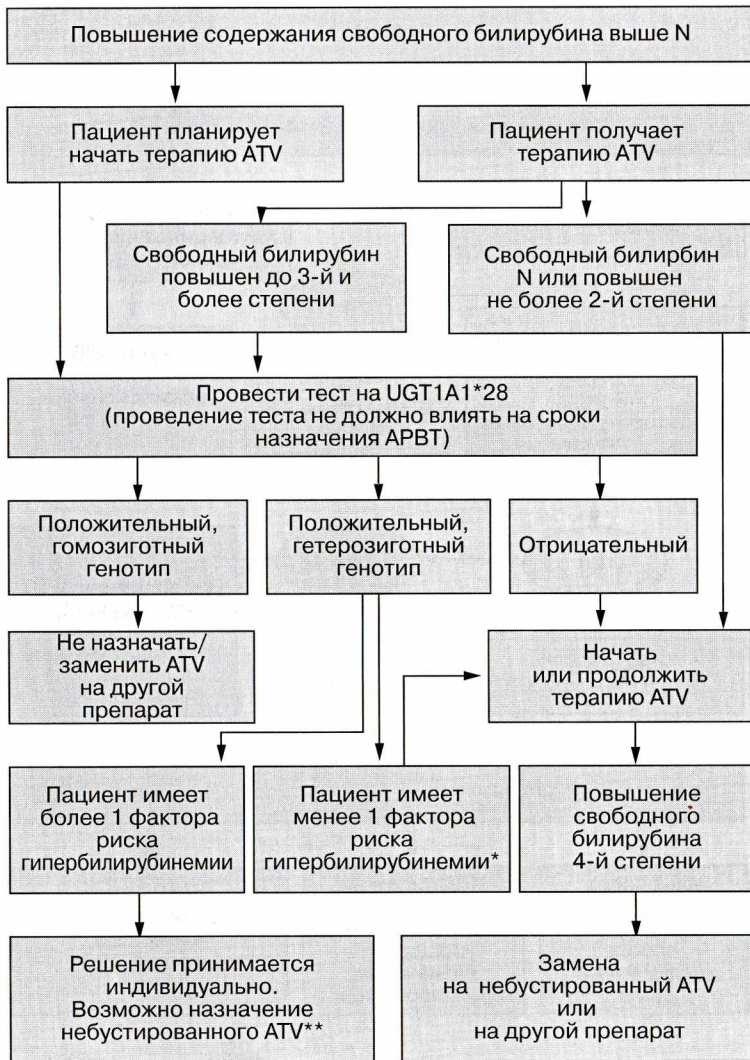
Данная форма может использоваться на уровне регионального центра СПИДа для анализа переносимости АРВТ.

## АЛГОРИТМЫ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АРВТ

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



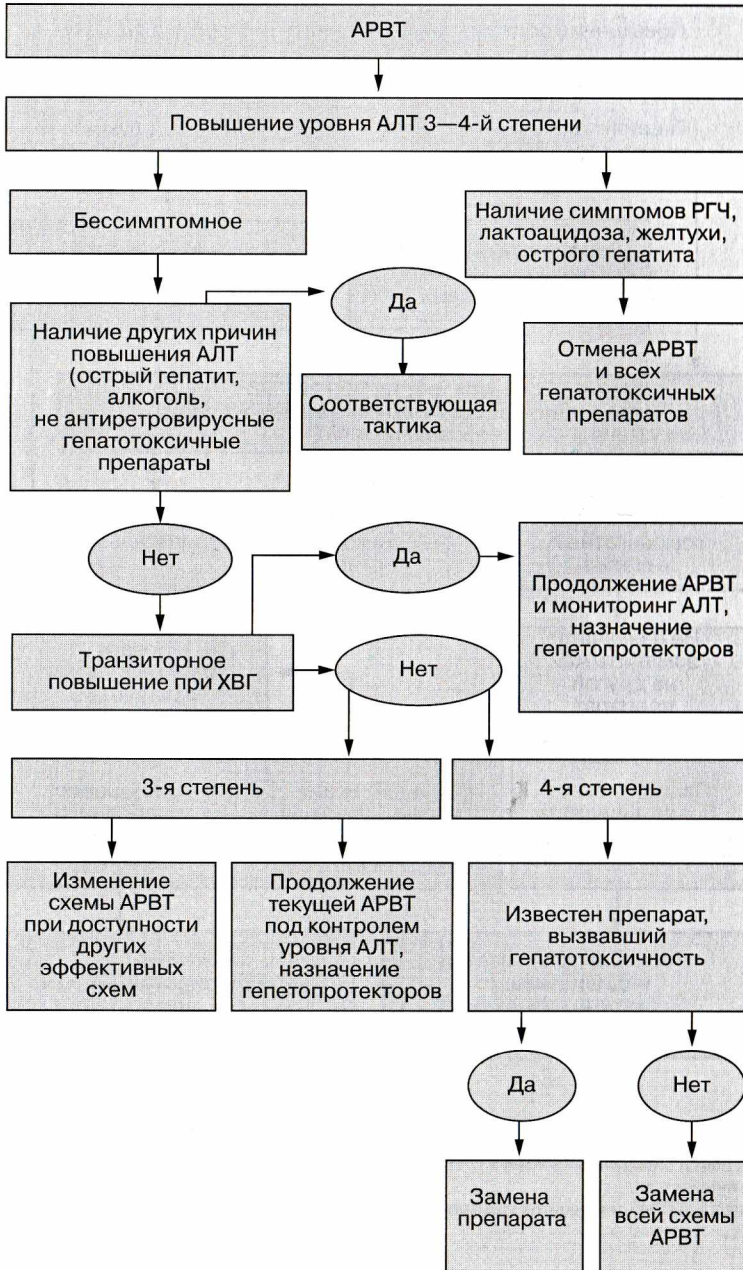
**Рис. 2. Алгоритм коррекции гипербилирубинемии у больных ВИЧ-инфекцией**



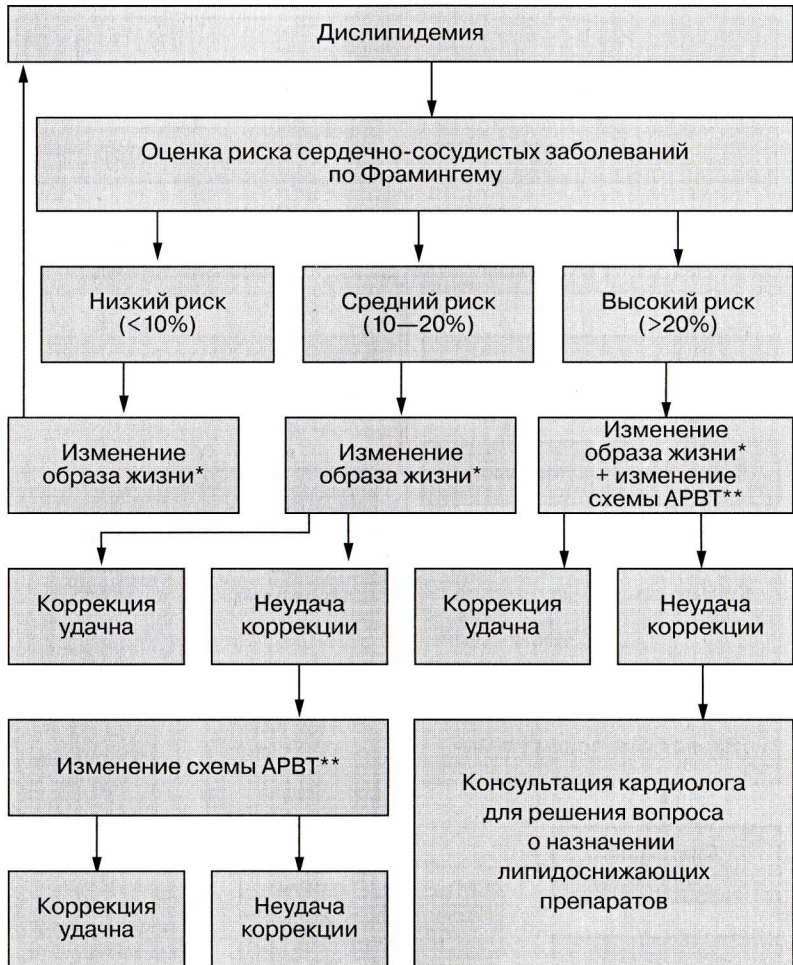
\* Факторы риска гипербилирубинемии – заболевания гепатобилиарного тракта, которые потенциально могут повлиять на обмен билирубина (острые и хронические гепатиты, в том числе вирусные, заболевания желчевыводящих путей и т. д.).

\*\* Если количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов > 250 клеток/мкл.

**Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с повышением уровня трансаминаз 3–4-й степени в процессе АРВТ**



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



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

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

**Рис. 5. Алгоритм коррекции анемии при проведении противовирусной терапии ХГС**



\*Избегать снижения дозы в первые 12 нед. терапии.

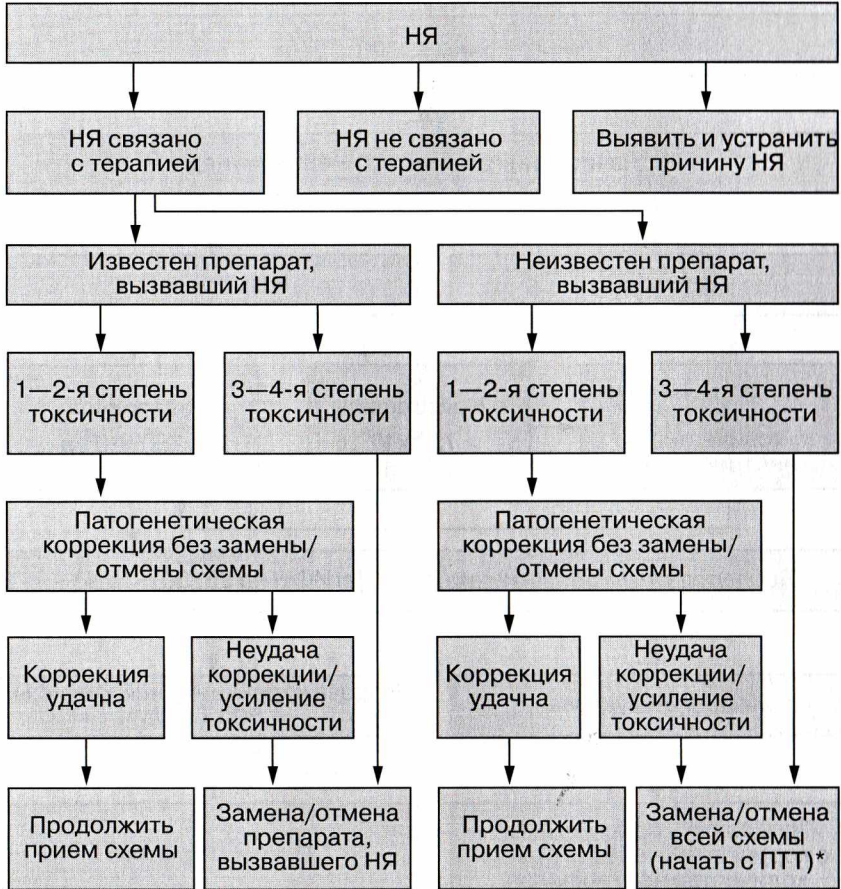


**Рис. 6. Алгоритм коррекции нейтропении при проведении противовирусной терапии ХГС**



\*Избегать снижения дозы в первые 12 нед. терапии.

**Рис. 7. Алгоритм коррекции нежелательных явлений (НЯ) при сочетанной АРВТ и противотуберкулезной терапии (ПТТ)**



\*Временная отмена схемы с последующим возобновлением после коррекции состояния.

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

### Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ)

#### **Абакавир (ABC)**

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

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

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

Перед назначением ABC и содержащих его препаратов следует провести тест на наличие генетической предрасположенности к реакции гиперчувствительности к ABC (определение гена HLA B\*5701) и назначать препарат только при получении отрицательного результата. Проведение этого исследования рекомендуется не только при назначении препаратов, содержащих ABC, но и при назначении АРВТ или при наступлении беременности у пациенток, получающих АРВТ. Кроме того, при назначении ABC 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 ABC и меньшей эффективности у пациентов с высокой ВН.

У детей ABC 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: ABC/ZDV/ЗТС; ABC/ЗТС; ZDV/ЗТС; NVP/ZDV/ЗТС; TDF/ЗТС.

#### **Зидовудин (ZDV)**

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

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

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

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

Детям может быть назначен в форме раствора для приема внутрь.

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

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

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

### **Ставудин (d4T)**

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

В схемах второго ряда может применяться при неэффективности этих препаратов.

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

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

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

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

У детей может применяться в виде порошка.

### **Тенофовир (TDF)**

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

TDF следует отдавать предпочтение у пациентов с выраженной анемией, а также у пациентов, получающих вместе с АРВТ лечение гепатита С с применением гепавирина, 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/ЗТС.

### **Эмтрицитабин (Emtricitabine, FTC)**

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

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

Обладает активностью в отношении ВГВ.

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

Требуется коррекция дозы FTC при почечной недостаточности.

Значимых взаимодействий с другими лекарственными веществами не выявлено.

Не зарегистрирован в РФ как отдельный препарат.

Зарегистрирован в составе комбинированного препарата TDF/FTC.

### **Фосфазид (Ф-АЗТ)**

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

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

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

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

## **Комбинированные препараты**

### **Абакавир/зидовудин/ламивудин (ABC/ZDV/ЗТС)**

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

### **Рилпивирин/тененофовир/эмтрицитабин (RPV/TDF/FTC)**

Таблетка содержит 25 мг RPV, 200 мг FTC и 300 мг TDF. Стандартная доза – 1 таблетка в сутки.

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

## **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<sup>+</sup>-лимфоцитов > 400 клеток/мкл и женщинам с уровнем CD4<sup>+</sup>-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 антиретровирусными препаратами для лечения ХГС, в том числе с ИП HCV NS3/4A – теллапревиром и боцепревиром, возможно включение RPV в схемы АРВТ у больных с коинфекцией, получающих лечение.

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

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

Входит в состав комбинированного препарата RPV/TDF/FTC.

### **Этравирин (ETR)**

Представитель второго поколения ННИОТ.

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

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

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

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

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

ETR может применяться у пациентов с непереносимостью ранее проводимой терапии (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 исключаящим 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<sup>+</sup>-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 исключаящих беременность на фоне АРВТ терапии, а также женщин, не пользующихся надежными методами контрацепции (только в бустированном виде – ATV/r).

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

Приоритетный препарат при проведении АРВТ и профилактики вертикальной передачи ВИЧ у беременных.

Если женщина получала небустированный ATV, при наступлении беременности 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<sup>+</sup>-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 исключаящих 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.

Капсулы требуют хранения в холодильнике.

У больных туберкулезом, получающих рифампицин, в качестве приемлемого режима LPV/r может быть назначен вдвойной дозе 800/100 мг 2 раза в сутки или в дозе 400/100 мг + RTV 300 мг 2 раза в сутки.

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

Один из приоритетных препаратов при лечении пациентов с нейрокогнитивными нарушениями.

У детей может применяться в форме раствора для приема внутрь.

### **Нелфинавир (NFV)**

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

других препаратов и при первой возможности переходят на полноценную схему лечения.

У детей может применяться в виде порошка.

### **Фосампренавир (FPV)**

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

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

У детей может применяться в виде суспензии для приема внутрь.

### **Ритонавир (RTV или r)**

В настоящее время применяется только в сочетании с другими ИП, усиливая их действие, то есть в качестве бустера (в низких дозах). Как самостоятельный антиретровирусный 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 антиретровирусными препаратами. Ввиду плохой переносимости при возможности рекомендуется замена T-20 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 антиретровирусными препаратами. Применяется преимущественно в резервных схемах. Рекомендуется для замены ENF у пациентов с плохой переносимостью последнего. Может применяться в схемах APBT у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию, включающую рифампицин.

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

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

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

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

### **Долутегравир (DTG)**

Ингибитор интегразы вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), блокирует репликацию ВИЧ путем предотвращения интеграции вирусной ДНК в генетический материал клетки иммунной системы человека (Т-клетки). Препарат был одобрен FDA USA (Федеральное Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США) в августе 2013 г. и Европейским Союзом в январе 2014 г. В настоящее время препарат одобрен для применения у взрослых и детей с 12 лет с массой тела > 40 кг в 14 странах мира, включая Россию. Применяют по 1 таблетке (50 мг) 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Наиболее часто возникающими побочными эффектами при приеме DTG являются тошнота (15%), диарея (16%), головная боль (14%), бессонница. Однако в целом у препарата благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость. Из тяжелых неблагоприятных явлений отмечены случаи реакции гиперчувствительности и нарушения функции печени у коинфицированных ВГВ и ВГС.

DTG включен в клинические рекомендации Министерства здравоохранения и социального обеспечения США (DHHS), а также Международного общества по СПИДу (IAS USA) и рекомендуется для применения у пациентов, не получавших APBT (наивных) и с опытом терапии.

## **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.



**Министерство здравоохранения Российской Федерации**

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
В КОМПЛЕКСЕ МЕР, НАПРАВЛЕННЫХ НА  
ПРОФИЛАКТИКУ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ  
Клинические рекомендации (протокол лечения)**

**2015**



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
(Минздрав России)  
**ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994  
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

03 ИЮН 2015

№

На № \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

Руководителям органов  
исполнительной власти  
субъектов Российской Федерации  
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных  
бюджетных образовательных  
учреждений высшего  
профессионального образования

Директорам федеральных  
государственных учреждений  
науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями гинекологических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 51 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

Терехова Ю.Е. 627-24-00\*1544

Минздрав России



2002661

03.06.15

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный специалист  
Минздрава России по акушерству  
и гинекологии академик РАН

№ \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

2015 г.

**СОГЛАСОВАНО**

Президент Российского общества  
акушеров-гинекологов академик  
РАН

№ \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

2015 г.

В.Н.Серов

**УТВЕРЖДАЮ**

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

№ \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

2015 г.

Е.Е.Воронин

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
В КОМПЛЕКСЕ МЕР, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРОФИЛАКТИКУ  
ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ  
Клинические рекомендации (протокол лечения)**

**Организации-разработчики:**

«Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей» ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России

Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И. Кулакова» Минздрава России

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Коллектив авторов:**

- Адамян  
Лейла Владимировна** – заместитель директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России, академик РАН, профессор
- Афонина  
Лариса Юрьевна** – заведующая отделом ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, ведущий специалист «Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ - инфекции у беременных и детей» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, к.м.н.
- Баранов  
Игорь Иванович** – руководитель организационно-методического отдела ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Вороши  
Евгений Евгеньевич** – главный врач ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, руководитель «Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей», профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист Минздрава России по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, д.м.н., профессор
- Кап  
Наталья Енқыповна** – главный врач ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор

- Кузьмин Владимир Николаевич** – профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Козырина Надежда Владимировна** – научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, к.м.н.
- Покровский Вадим Валентинович** – заместитель директора ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, руководитель Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, академик РАН, д.м.н., профессор
- Тютюнник Виктор Леонидович** – руководитель акушерского обсервационного отделения ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.
- Филипов Олег Семенович** – заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Юрин Олег Геральдович** – ведущий научный сотрудник ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, заместитель руководителя Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, д.м.н.
- Рецензенты:**
- Кутушева Галия Феттяховна** – заведующая кафедрой детской гинекологии и женской репродуктологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Рахманова Аза Гасановна** – заместитель главного врача по лечебно-диагностической и научной работе СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», профессор кафедры социально значимых заболеваний ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университета имени академика И.П. Павлова, главный инфекционист Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор

## СОДЕРЖАНИЕ

Аннотация	5
Сокращения	6
Введение	7
1. Общие принципы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку	8
2. Обследование беременных на наличие ВИЧ-инфекции	11
3. Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированной беременной	13
4. Применение АРВП во время беременности	14
5. Применение АРВП во время родов и способ родоразрешения	22
6. Назначение АРВП ребенку для профилактики заражения ВИЧ	24
7. Прием АРВП после родов	28
8. Особенности применения АРВП у ВИЧ-инфицированных беременных особых категорий	29-34
Беременные с туберкулезом	
Беременные с хроническим вирусным гепатитом В (В+D)	
Беременные с хроническим вирусным гепатитом С	
Беременные с анемией	
Приложения	
9. Приложение 1. Индикаторы качества оказания медицинской помощи беременной с ВИЧ-инфекцией и ее ребенку	33
10. Приложение 2. Дозирование АРВП во время беременности	35
11. Приложение 3. Показания к назначению АРВТ у взрослых	36
12. Приложение 4. Детализация оценки рекомендаций	38
13. Приложение 5. Информированное согласие на проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности и родов	40
14. Приложение 6. Информированное согласие на проведение антиретровирусной терапии у ребенка с целью предотвращения перинатального заражения ВИЧ-инфекцией от матери	42
Алгоритмы ведения матерей и детей при проведении профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку	
Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции у детей ВИЧ-инфицированных матерей	
Алгоритмы ведения матерей и детей при проведении профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку	
Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции у детей ВИЧ-инфицированных матерей	
Тактика ведения ребенка ВИЧ-инфицированной матери при обследовании методами, направленными на выявление нуклеиновых кислот	
15. Литература	49

## АННОТАЦИЯ

Рекомендации «Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку» составлены на основе современных доказательных практик и предназначены для врачей акушеров-гинекологов, инфекционистов, эпидемиологов, педиатров, неонатологов, организаторов здравоохранения, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов. Доказательной базой для рекомендаций явились публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE. Оценка значимости рекомендаций приведена в соответствии с классификацией уровней их достоверности и доказательности (рейтинговой схемой) (приложение 3). Рекомендации обсуждались коллегиально членами рабочей группы и на заседаниях Профильной комиссии Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей.

### Коды МКБ-10:

- B20-B24.** Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]
- B20** Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней
- B21** Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований
- B22** Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней
- B23** Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний
- B24** Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная
- R75.** Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) – неокончательные результаты обследования у младенцев
- Z20.6.** Контакт с больным и возможность заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
- Z21.** Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

АРВП	Антиретровирусные препараты
АРВТ	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВН	Вирусная нагрузка – количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИИ	Ингибитор интегразы ВИЧ
ИП	Ингибиторы протеазы ВИЧ
ИФА	Иммуноферментный анализ
НИОТ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
КС	Кесарево сечение
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РГЧ	Реакция гиперчувствительности
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
Ф-АЗТ	Фосфазид
АВС	Абакавир
АТВ	Атазанавир
CD4	Регуляторные Т-лимфоциты с рецептором CD4
ddI	Диданозин
DRV	Дарунавир
d4T	Ставудин
EFV	Эфавиренз
ETR	Этравирин
FPV	Фосампренавир
IDV	Индинавир
LPV/RTV	Лопинавир/ритонавир
NFV	Нелфинавир
NVP	Невирапин
RAL	Ралтегравир
RPV	Рилпивирин
RTV, r	Ритонавир
SQV-INV	Саквинавир-ингибитор (твердые капсулы)
TDF	Тенофовир
T-20	Энфувиртид
ZDV	Зидовудин
ЗТС	Ламивудин



## ВВЕДЕНИЕ

Рост числа людей, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и увеличение доли женщин среди них, а также ежегодный рост числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин определяют чрезвычайную актуальность профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку.

В качестве мероприятий, проводимых в рамках этой профилактики, важны своевременная диагностика ВИЧ-инфекции и выявление факторов высокого риска заражения ВИЧ у беременных, химиопрофилактика, проводимая с помощью антиретровирусных препаратов (АРВП) женщине и ребенку, тактика ведения беременности и родов, а также ведение ребенка в первые полтора года жизни, включающее отказ от грудного вскармливания.

Тактика профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку определяется совокупностью эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей и подбирается для каждой конкретной женщины после консультирования с соответствующими специалистами.

Показано, что наиболее важным фактором, влияющим на вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду и ребенку, является концентрация вируса в крови женщины (так называемая вирусная нагрузка – ВН) во время беременности и родов, поэтому важно достичь ее неопределяемого уровня как можно раньше во время беременности. Это можно сделать с помощью антиретровирусной терапии (АРВТ), проводимой в период беременности и являющейся, таким образом, важнейшим компонентом в комплексе мероприятий, проводимых для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Назначение АРВП ВИЧ-инфицированной женщине может быть необходимо не только для предотвращения заражения ребенка, но и с целью лечения самой женщины. При назначении АРВТ необходимо минимизировать возможное неблагоприятное воздействие АРВП на плод, что особенно актуально в I триместре беременности. Поэтому сроки начала приема АРВП у беременной должны быть оптимальны с точки зрения эффективности лечения женщины, эффективности химиопрофилактики заражения ребенка и безопасности плода. Эти сроки определяются стадией ВИЧ-инфекции, количеством CD4-лимфоцитов и ВН.

Мероприятия, проводимые на трех этапах профилактики вертикального заражения ВИЧ (во время беременности, родов и в период новорожденности), связаны между собой. Например, если АРВТ в период беременности не проводилась или была недостаточно эффективной (не удалось добиться снижения ВН перед родами до уровня ниже 1000 копий/мл), роды рекомендуется проводить путем планового кесарева сечения (КС), а не естественным путем, а ребенку назначить комбинированную АРВТ.

## 1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (ППМР) – комплексная задача, успех которой складывается из эффективного решения следующих этапов:

- первичная профилактика ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста;
- раннее выявление ВИЧ-инфекции у женщин детородного возраста;
- назначение АРВТ ВИЧ-инфицированным женщинам, планиующим беременность;
- назначение АРВТ всем ВИЧ-инфицированным беременным;
- выбор способа родоразрешения в зависимости от показателей ВН у женщины перед родами;
- назначение АРВТ в родах;
- назначение АРВТ ребенку;
- консультирование матери на всем протяжении беременности, во время родов и после рождения ребенка по вопросам ППМР.

Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери ребенку осуществляется путем назначения АРВП женщине в период беременности и родов, а также новорожденному. В исключительных случаях (если женщина вопреки рекомендациям не отказывается от грудного вскармливания ребенка) эти препараты назначаются с профилактической целью женщине и в период грудного вскармливания.

Антиретровирусные препараты, назначаемые беременной, подавляют размножение ВИЧ, что приводит к уменьшению (в идеале до неопределяемого уровня) его концентрации в крови. В результате «контагиозность» крови беременной падает, и риск попадания вируса в организм плода и ребенка во время беременности и родов существенно снижается. Кроме того, АРВП могут проникать через плацентарный барьер в организм ребенка и обеспечивать защиту от заражения. АРВП, назначаемые новорожденному, должны предотвратить заражение, если вирус попал в организм ребенка во время родов.

Антиретровирусная терапия с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку показана *всем беременным ВИЧ-инфицированным женщинам, независимо от клинических проявлений, ВН и количества CD4-лимфоцитов.*

*Кроме того, АРВП должны быть назначены в следующих ситуациях:*

1) ВИЧ-инфицированному партнеру (независимо от наличия у него показаний к началу АРВТ) ВИЧ-серонегативной беременной – на протяжении всей ее беременности и грудного вскармливания (если оно проводится), в дальнейшем – по показаниям;

2) ВИЧ-серонегативной беременной в период родов, если во время беременности она употребляла наркотики парентерально или имела половые контакты с ВИЧ-позитивным половым партнером;

3) ребенку, родившемуся у ВИЧ-серонегативной женщины, если имеются данные, что мать употребляла наркотики или имела половые контакты с ВИЧ-позитивным половым партнером;

4) при выявлении антител к ВИЧ у матери и/или ребенка в первые 48-72 часа после родов, а также в период проведения грудного вскармливания.

Наиболее эффективное снижение уровня передачи ВИЧ достигается в том случае, если:

1) в период беременности применяются высокоактивные схемы АРВТ;

2) продолжительность лечения во время беременности достаточна для достижения неопределяемого уровня ВН;

3) АРВП применяются без перерывов на всех трех этапах (во время беременности, в родах и у ребенка)

4) осуществляется мониторинг ВН как показателя, наиболее быстро и адекватно отражающего успешность проводимой АРВТ.

## **ВСКАРМЛИВАНИЕ РЕБЕНКА**

**Для предотвращения заражения детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, категорически не рекомендуется прикладывать их к груди и кормить материнским молоком, а сразу после рождения переводить исключительно на искусственное вскармливание (А1).**

Прикладывание ребенка к груди или вскармливание молоком ВИЧ-инфицированной женщины увеличивает риск его заражения ВИЧ. Дополнительными факторами риска при грудном вскармливании служат трещины сосков, абсцесс молочной железы у матери, стоматит у ребенка.

Возможность передачи ВИЧ от матери ребенку при кормлении грудью (в т.ч. сцеженным грудным молоком) доказана в рандомизированных клинических исследованиях, где сравнивались грудное и искусственное вскармливание. Частота инфицирования детей при грудном вскармливании составляет до 20% и выше и зависит от многих показателей, наиболее важными из которых являются длительность вскармливания и показатели вирусной нагрузки и CD4 у матери. Подавляющее большинство детей инфицируются в первые 6 месяцев кормления грудью, из них более половины – в первые несколько недель.

*Консультирование ВИЧ-инфицированных беременных и матерей по вопросам грудного вскармливания играет важную роль в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку после родов и должно проводиться на протяжении всей беременности, в родах и после рождения ребенка.*

Персонал медицинских учреждений, осуществляющих наблюдение ВИЧ-инфицированной беременной, а также матери и ее ребенка, должен проводить повторные консультирования по вопросам грудного вскармливания и, при необходимости, прибегать к помощи психолога, социального работника, сотрудников органов опеки и попечительства.

Консультировать ВИЧ-инфицированную женщину о необходимости искусственного вскармливания ребенка начинают во время беременности. Пациентке предоставляют информацию о дополнительном риске заражения ребенка ВИЧ при грудном вскармливании, а также обсуждают с ней вопросы, связанные с выбором заменителей грудного молока. В родильном доме перед родами и после них с женщиной вновь проводится консультирование по вопросам вскармливания ребенка и настоятельно рекомендуется не прикладывать его к груди. При выписке из родильного дома необходимо подробно и на доступном языке разъяснить матери или лицам, которые будут осуществлять уход за новорожденным, как готовить смесь для вскармливания.

В исключительных случаях, если женщина, несмотря на многократно проводимое консультирование, приняла осознанное решение кормить грудью, необходимо провести консультирование по безопасному грудному вскармливанию и его ранней отмене, назначить АРВТ с целью химиопрофилактики матери на весь период грудного вскармливания и ребенку.

АРВТ, назначаемая кормящей матери в профилактических целях, снижает ВН в молоке почти так же эффективно, как в крови, однако, мало влияет на содержание в молоке ДНК ВИЧ. Как показали рандомизированные клинические исследования, при назначении АРВТ только матери эффективность профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку при грудном вскармливании составляла около 50%. В тоже время, назначение АРВП ребенку на период грудного вскармливания позволяет снизить уровень передачи ВИЧ гораздо эффективнее.

При длительном применении АРВП, назначаемых матери и/или ребенку при отсутствии показаний к лечению, возникает проблема приверженности лечению и, как следствие, формирования у обоих устойчивости ВИЧ к АРВП. Кроме того, недостаточно данных о фармакокинетике АРВП в грудном молоке и безопасности для ребенка препаратов, которые он получает с молоком матери.

## **2. ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ НА НАЛИЧИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

*Рекомендуется обследовать на антитела к ВИЧ:*

- 1) *всех женщины, у которых диагностирована беременность (А1);*
- 2) *половых партнеров всех женщины, поставленных на учет по беременности (БЗ)*

**Обследование на ВИЧ-инфекцию сопровождается до – и послегестовым консультированием (А1).**

Для своевременного выявления ВИЧ-инфекции и проведения мероприятий по предотвращению вертикальной передачи ВИЧ (включая назначение АРВТ) необходимо обследовать всех беременных и их половых партнеров в установленные сроки.

*Частота обследования на антитела к ВИЧ беременных и их половых партнеров:*

- 1) *всех беременных – при постановке на учет по беременности, а также на сроке гестации  $30 \pm 2$  недели;*
- 2) *беременных, не обследованных ранее во время беременности или обследованных только до 28-32 недели беременности – при обращении в медицинские учреждения, при поступлении на роды (экспресс-методом с дальнейшим подтверждением стандартным методом);*
- 3) *беременных, имеющих ВИЧ-инфицированных партнеров, а также беременных, употребляющих психоактивные вещества, обследовать на антитела к ВИЧ при постановке на учет, затем через каждые 3 месяца, а также тестировать экспресс-методом (с дальнейшим подтверждением стандартным методом) при поступлении на роды, независимо от количества исследований во время беременности;*
- 4) *половых партнеров – однократно при постановке беременной на учет.*

При выявлении положительных результатов пациента направляют для дальнейшего обследования в Центр по профилактике и борьбе со СПИДом (или другое учреждение, осуществляющее наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией согласно региональным порядкам), повторные плановые обследования с целью выявления ВИЧ-инфекции в таком случае не проводятся.

При получении сомнительных, а при высоком эпидемиологическом риске инфицирования – и отрицательных результатов ИФА, рекомендуется использовать методы определения нуклеиновых кислот ВИЧ (ДНК или РНК ВИЧ). При получении положительного результата ПЦР, свидетельствующего о наличии ВИЧ-инфекции у

беременной, рекомендуется назначить ей АРВТ, независимо от срока гестации, продолжить АРВТ в течение всей беременности и в родах; назначить химиопрофилактику ребенку. Тактика ведения беременности и родов определяется индивидуально в соответствии с клинической ситуацией.

Информация, полученная медицинскими работниками о положительном результате тестирования на ВИЧ-инфекцию беременной женщины, роженицы, родильницы, проведении антиретровирусной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, совместном наблюдении женщины со специалистами Центра профилактики и борьбы со СПИД субъекта Российской Федерации, перинатальном контакте ВИЧ-инфекции у новорожденного, не подлежит разглашению, за исключением случаев, предусмотренных действующим законодательством.

## **ОСОБЕННОСТИ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ВИЧ**

При проведении обследования на наличие ВИЧ-инфекции необходимо проводить консультирование (до - и послетестовое), объясняющее важность проведения обследования для предотвращения инфицирования ребенка ВИЧ.

При проведении дотестового консультирования необходимо заполнить форму информированного согласия на проведение освидетельствования на ВИЧ-инфекцию в двух экземплярах: одна форма выдается на руки обследуемому лицу, другая сохраняется в медицинском учреждении.<sup>1</sup>

При *дотестовом консультировании*, помимо стандартных вопросов, обсуждаемых при любом тестировании на ВИЧ (что такое ВИЧ-инфекция, как можно предупредить заражение ВИЧ, для чего проводится тест, какие могут быть результаты тестирования), с беременной женщиной обсуждаются специфические вопросы:

- 1) риск передачи ВИЧ ребенку в период беременности, родов и при грудном вскармливании;
- 2) проведение профилактики передачи ВИЧ ребенку в случае выявления ВИЧ-инфекции у женщины;
- 3) возможность привлечения к обследованию полового партнера (партнеров);
- 4) постоянное и правильное использование презерватива при каждом половом контакте.

---

<sup>1</sup>Профилактика ВИЧ-инфекции. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.5.2826-10. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.01.2011 № 1

Во время *послетестового* консультирования необходимо повторить информацию, предоставленную пациентке до тестирования. При послетестовом консультировании беременных, оказавшихся ВИЧ-инфицированными, следует более подробно остановиться на методах снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку и безопасного вскармливания ребенка.

### **3. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ**

*Наблюдение беременных с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, а также беременных с высоким риском инфицирования ВИЧ, осуществляется совместно врачом-инфекционистом и врачом акушером-гинекологом по месту жительства (A1).*

*Всем беременным женщинам проводится обследование на ВН и CD4 (A2).*

Наблюдение ВИЧ-инфицированной беременной осуществляют инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИДом или другой врач, ответственный за диспансерное наблюдение и лечение больных ВИЧ-инфекцией в данном регионе, а также акушер-гинеколог женской консультации по месту жительства и/или акушер-гинеколог Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Врач акушер-гинеколог предоставляет инфекционисту информацию о течении беременности, сопутствующих заболеваниях, осложнениях беременности, результатах лабораторных исследований, назначаемой терапии. Инфекционист предоставляет информацию о режиме АРВТ, ее эффективности, переносимости, результатах проведенных им лабораторных исследований, дает рекомендации о целесообразности или нецелесообразности проведения родоразрешения путем планового КС для снижения риска передачи ВИЧ в родах.

Беременная женщина с ВИЧ-инфекцией должна получить тот объем лечебно-диагностической помощи, который предусмотрен существующими рекомендациями, протоколами и стандартами медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и беременным.

Исследование клинических проявлений, ВН и CD4 при первичном обследовании позволяет выявить показания для назначения АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции и безотлагательного ее начала. Эффективность АРВТ оценивается по динамике ВН, CD4-лимфоцитов, клинических проявлений. Показатель ВН является наиболее быстро реагирующим и значимым.

***Исследование ВН проводится:***

- 1) при первичном обследовании беременной, инфицированной ВИЧ;
- 2) перед началом АРВТ (если предыдущее обследование проведено более 4 недель назад);
- 3) при проведении АРВТ – каждые 4 недели до снижения ВН ниже определяемого уровня, затем не реже 1 раза в 12 недель;
- 4) *настоятельно рекомендуется* исследовать ВН на сроке беременности 34–36 недель для определения тактики ведения родов и выбора схемы профилактики ВИЧ у ребенка.

***Исследование CD4-лимфоцитов проводится:***

- 1) при первичном обследовании беременной, инфицированной ВИЧ;
- 2) перед началом АРВТ (если предыдущее обследование проведено более 4 недель назад);
- 3) при проведении АРВТ – через 4 и 12 недель от начала лечения, затем не реже 1 раза в 12 недель.

**4. ПРИМЕНЕНИЕ АРВП ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

АРВТ с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку показана всем беременным ВИЧ-инфицированным женщинам, независимо от клинических проявлений, ВН и количества CD4-лимфоцитов (A1).

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности менее 13 недель (или у ВИЧ-инфицированной женщины обнаружена беременность, соответствующая этому сроку), рекомендуется:

- 1) если у женщины имеются показания к началу АРВТ (см. Приложение 2) – начать АРВТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности (A1);
- 2) если у женщины выявлена ВН > 100 000 копий/мл (высокий риск заражения плода) – начать АРВТ, не дожидаясь окончания I триместра беременности (A2);
- 3) если показания к АРВТ (за исключением беременности) отсутствуют – начать прием АРВП сразу после окончания I триместра беременности (A2).

Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности от 13 до 28 недель (или ВИЧ-инфицированная женщина обратилась в эти сроки), рекомендуется начать АРВТ сразу после получения результатов исследования гемограммы, ВН и CD4 (A2).



Если ВИЧ-инфекция выявлена у женщины со сроком беременности 28 недель и более (или ВИЧ-инфицированная беременная обратилась в эти сроки), рекомендуется незамедлительно начать АРВТ по схеме 2 предпочтительных НИОТ (ZDV+3ТС или TDF+3ТС или TDF+FTC) *плюс* LPV/r или ATV/r или EFV (A2):

1) прием препаратов следует начать сразу после забора крови для исследований, проводимых перед началом АРВТ (определение уровней РНК ВИЧ, CD4-лимфоцитов, общий и биохимический анализы крови), не дожидаясь их результатов;

2) в случае необходимости после получения результатов лабораторных исследований (например, выявление низкого уровня гемоглобина), назначенная схема может быть скорректирована;

3) у беременных с ВН 100 000 коп/мл и выше, начавших АРВТ на очень поздних сроках гестации (32 недели и более) в схему ВААРТ может быть включен ралтегравир четвертым препаратом в схеме (B3).

АРВП назначаются беременным только по схемам высокоактивной АРВТ (A1), которая должна включать не менее трех АРВП: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) *плюс* ингибитор протеазы (ИП) либо ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), либо ингибитор интегразы (ИИ).

Для составления схемы АРВТ у беременной следует в первую очередь рассмотреть возможность назначения препаратов из группы предпочтительных, а при невозможности их применения – из группы альтернативных (A1).

В течение всей беременности не рекомендуется использовать АРВП, эффективность, безопасность и фармакокинетика которых недостаточно изучены, за исключением случаев, когда эти препараты являются незаменимыми.

Если беременность наступает у женщины, уже получающей АРВТ, то терапию продолжают (A1):

1. не рекомендуется отменять АРВТ в I триместре беременности, так как это может привести к выраженному увеличению ВН и ухудшению клинико-лабораторных показателей и, как следствие, повышению вероятности инфицирования ребенка;

2. рекомендуется продолжить текущую схему, если она эффективна, безопасна и хорошо переносится;

3. если в схему лечения входят препараты, не рекомендуемые для применения у беременных или недостаточно изученные, вопрос об их замене решается в индивидуальном порядке на основе оценки риска и пользы для матери и плода с учетом мнения пациентки.

Планируемая беременность не является противопоказанием к АРВТ. Назначение АРВТ до наступления беременности является наиболее эффективным для предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку:

1. выбор схемы АРВТ проводится в соответствии с действующими Российскими рекомендациями (клинический протокол);

2. не рекомендуется назначать эфавиренз.

Ребенок может быть инфицирован от матери в течение всей беременности, однако эта вероятность существенно возрастает после 35 недель гестации и в родах, составляя около 80%. Поэтому цель назначения АРВТ матери – добиться неопределяемого уровня ВН как можно раньше во время беременности, но особенно важно – к 34–36-й неделе.

Выбор АРВП у беременных осуществляется с учетом их эффективности, безопасности для матери и плода/ребенка, переносимости.

### **ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА АРВП У БЕРЕМЕННЫХ**

При выборе антиретровирусных препаратов у беременных следует учитывать в первую очередь их тератогенный потенциал, фармакокинетические особенности, спектр побочных действий, удобство применения.

При выборе препаратов у беременных следует отдавать предпочтение препаратам с фиксированными комбинациями доз, т.к. уменьшение лекарственной нагрузки способствует повышению приверженности АРВТ.

**Фармакокинетика АРВП** может быть подтверждена колебаниям в течение беременности, поэтому важно придерживаться рекомендаций относительно суточной дозы и кратности приема препаратов (см. Приложение 1). Все ингибиторы протеазы (за исключением нелфинавира, который в настоящее время не используется) должны быть бустированы ритонавиром.

Получены данные о фармакокинетических особенностях большинства АРВП у беременных на разных сроках гестации. В зависимости от полученных данных АРВП можно разделить на 4 группы:

1) *концентрация не изменяется или меняется незначительно (коррекции дозы не требуется):* абакавир, зидовудин, диданозин, ставудин, эмтрицитабин, ламивудин, невирапин;

2) *концентрация снижается, но целевые концентрации достигнуты (коррекции дозы не требуется):* тенофовир, эфавиренз, этравирин, атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, нелфинавир, ралтегравир;

3) *концентрация снижается (требуется коррекция дозы):* лопинавир/ритонавир;

4) *данных о фармакокинетике недостаточно или отсутствуют:* рилпивирин, индинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир, фузеон, маравирок.

**Безопасность АРВП для плода** оценивает и предоставляет в ежегодном отчете Международный регистр антиретровирусных препаратов у беременных. В настоящее время не получено данных о повышенной частоте врожденных аномалий у живорожденных детей, матери которых начали получать АРВП в первом, втором или третьем триместре беременности. Статистически достоверные данные об отсутствии повышенного риска получены в отношении следующих препаратов: абакавир, атазанавир, дарунавир, диданозин, зидовудин, индинавир, ламивудин, лопинавир, невирапин, нелфинавир, ритонавир, ставудин, тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз (таблица 1).

Таблица 1

**Количество и превалентность врожденных дефектов  
у живорожденных детей, матери которых получали АРВП в первом  
триместре беременности**

<i>АРВП*</i>	<i>Дефекты/Живорождения</i>	<i>Превалентность</i>	<i>(95% ДИ)</i>
Ламивудин	137/4418	3.1%	(2.6%, 3.7%)
Зидовудин	129/4034	3.2%	(2.7%, 3.8%)
Ритонавир	53/2391	2.2%	(1.7%, 2.9%)
Тенофовир	47/2141	2.2%	(1.6%, 2.9%)
Эмтрицитабин	35/1543	2.3%	(1.6%, 3.1%)
Нелфинавир	47/1212	3.9%	(2.9%, 5.1%)
Лопинавир	26/1174	2.2%	(1.4%, 3.2%)
Невирапин	31/1068	2.9%	(2.0%, 4.1%)
Абакавир	28/925	3.0%	(2.0%, 4.4%)
Атазанавир	20/922	2.2%	(1.3%, 3.3%)
Ставудин	21/809	2.6%	(1.6%, 4.0%)
Эфавиренз	18/797	2.3%	(1.3%, 3.5%)
Диданозин	20/418	4.8%	(2.9%, 7.3%)
Индинавир	7/289	2.4%	(1.0%, 4.9%)
Дарунавир	6/258	2.3%	(0.9%, 5.0%)

\* расположены по количеству данных, накопленным в Международном регистре антиретровирусных препаратов у беременных.

### **Особенности применения АРВП у беременных.**

Наиболее изученными НИОТ у беременных являются зидовудин (ZDV) и ламивудин (ЗТС). При использовании ZDV анемия развивается чаще, чем при назначении других НИОТ.

Вследствие возможной реакции гиперчувствительности (РГЧ) абакавир (ABC) можно назначать только после получения отрицательного результата исследования на аллель HLA-B\*5701. При начале АРВТ у беременных на поздних сроках гестации (более 28 недель) не рекомендуется использовать этот препарат, т.к. проведение вышеуказанного исследования отсрочит назначение АРВТ, что может привести к повышению риска заражения ребенка.

Ставудин (d4Т) обладает повышенной токсичностью у беременных, однако, его применение может быть оправдано при тяжелой анемии и невозможности использовать другие НИОТ.

Не рекомендуется назначать беременной диданозин (ddI) и особенно комбинацию ddI + ставудин (d4Т) вследствие потенциально высокой токсичности и возможности развития тяжелого лактоацидоза.

Не рекомендуется отменять на всем протяжении беременности, а также после родов TDF и ЗТС у женщин с хроническим вирусным гепатитом В, получающих эти препараты в схеме лечения (это может привести к обострению гепатита).

Комбинация НИОТ абакавир + ламивудин + зидовудин (ABC+ЗТС+ZDV) уступает по эффективности схемам высокоактивной антиретровирусной терапии и не рекомендуется к использованию у беременных. Низкая токсичность и отсутствие лекарственных взаимодействий могут позволить применить эту схему у беременных, нуждающихся в назначении рифампицина, если у них достигнута вирусологическая супрессия (уровень РНК ВИЧ ниже порога чувствительности тест-системы), или показатели вирусной нагрузки не превышают 100 000 коп/мл.

Атазанавир (АТV) и лопинавир (LPV/r) являются наиболее изученными ИП у беременных. АТV следует назначать беременным только в бустированной форме, в стандартной терапевтической дозе, 1 раз в сутки. Беременным, ранее получавшим АРВТ, во 2-м и 3-м триместрах при совместном назначении с тенофовиром (ТDF) или антагонистом H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, АТV назначается в дозе 400 мг плюс ритонавир (r) 100 мг - 1 раз в сутки. Данных по одновременному применению у беременных и атазанавира, и тенофовира, и антагонистов гистаминовых рецепторов H<sub>2</sub> недостаточно.

LPV/r назначается беременным 2 раза в сутки; дозу препарата рекомендуется увеличить во 2-м и 3-м триместрах до 600/150 мг x 2 раза в сутки (таблетки).

Согласно данным Международного регистра антиретровирусных препаратов у беременных, ННИОТ назначаются беременным в 2 раза реже, чем ИП. Тяжелые пороки развития нервной системы при применении EFV в 1-м триместре беременности были выявлены при исследовании у яванских макак и ретроспективно описаны у ВИЧ-инфицированных беременных. В FDA-Классификации тератогенности АРВП эфавиренз (EFV) был отнесен к категории D и его не рекомендовалось назначать во время беременности. Данные ряда исследований, проведенных в последние годы, а также Международного регистра антиретровирусных препаратов у беременных не подтвердили повышенную тератогенность у EFV по сравнению с другими АРВП при их использовании в I триместре беременности.

Однако, учитывая недостаточность данных и возможное тератогенное действие, EFV не следует назначать: *женщинам, планирующим беременность; женщинам, которые не используют надежные методы контрацепции; беременным в I триместре.*<sup>2</sup> Если у ВИЧ-инфицированной, получающей EFV в схеме АРВТ, беременность выявлена на сроке гестации более 8/9 недель, можно продолжить его применение. У беременных с высокой вирусной нагрузкой, получающих противотуберкулезную терапию, во 2-м и 3-м триместрах EFV может быть препаратом выбора при необходимости назначения рифампицина.

Невирапин (NVP) следует с большой осторожностью назначать беременным при уровне CD4-лимфоцитов > 250 клеток/мкл в связи с возможностью развития иммуноопосредованной гепатотоксичности и РГЧ.

Ралтегравир (RAL) – представитель ингибиторов интегразы – препарат с хорошо изученной фармакокинетикой у беременных и новорожденных. Клинические и фармакокинетические исследования показали способность RAL быстро снижать вирусную нагрузку и формировать высокие концентрации в крови у новорожденных, что понижает вероятность передачи ВИЧ от матери ребенку. RAL может быть назначен беременным, начавшим АРВТ в поздние сроки гестации (32 недели и более) на фоне высоких показателей вирусной нагрузки ( $\geq 100\ 000$  коп/мл); в этой ситуации ралтегравир назначается четвертым препаратом в терапевтической схеме и отменяется после родов.

---

<sup>2</sup> Из инструкции по медицинскому применению лекарственного средства стокрин: «Адекватных и хорошо контролируемых исследований эфавиренза у беременных женщин не проводилось. Эфавиренз не следует использовать во время беременности, за исключением случаев, когда его применение необходимо (потенциальная польза для матери превышает риск для плода и нет других соответствующих лечебных альтернатив). Женщинам, принимающим эфавиренз, следует предупреждать беременность».

Недостаток накопленных данных не позволяет рекомендовать следующие АРВП при начале терапии во время беременности: рилпивирин (RPV), фосампренавир (FPV/r), маравирок (MVC), этравирин (ETR), типранавир (TPV), фузеон (T-20). Кроме того, три последних препарата не рекомендуется использовать у пациентов в стартовой схеме АРВТ.

*Безопасность АРВТ* у беременных оценивается на общих основаниях в соответствии с Российскими рекомендациями, протоколами и инструкциями по применению АРВП.

*Замена схемы АРВТ* в связи с недостаточной эффективностью или переносимостью у беременных осуществляется на общих основаниях по результатам оценки эффективности и безопасности в соответствии с Российскими рекомендациями с учетом особенностей выбора АРВП, наиболее безопасных для плода и беременной (см. таблицу 2). При выявлении вирусологической неэффективности проводится тест на резистентность и осуществляется подбор АРВП с учетом полученных результатов.

Таблица 2

## Выбор антиретровирусных препаратов у беременных

<b>ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ</b>	
<b>Комбинации НИОТ</b>	
ZDV/ЗТС	Наиболее изучены у беременных. Более частое развитие анемии (ZDV)
ABC/ЗТС	У беременных с отрицательным результатом обследования на HLA-B*5701 (ABC)
TDF/FTC	- Осторожно использовать у беременных с почечной недостаточностью (TDF)
TDF/ЗТС	
<b>Третий препарат в схеме</b>	
LPV/г	Рекомендуется увеличение дозы во 2 <sup>м</sup> и 3 <sup>м</sup> триместрах
ATV/г	Стандартная терапевтическая доза в течение всей беременности
EFV	Является приоритетным после 8/9 недель гестации у беременных: - имеющих показания для лечения ВИЧ-инфекции - получающих или нуждающихся в назначении противотуберкулезных препаратов - при невозможности назначить ИП - при наличии комбинированных форм АРВП (с фиксированными комбинациями доз) - TDF/FTC/EFV и TDF/ЗТС/EFV
<b>АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ</b>	
<b>НИОТ</b>	
Ф-АЗТ	При умеренной анемии
<b>Третий препарат в схеме</b>	
DRV/г	Менее изучен, чем LPV/г и ATV/г
SQV/г	Противопоказан у беременных с нарушением сердечной проводимости
NVP	С осторожностью у беременных с CD4>250 кл/мкл. Возможна РГЧ
RAL	- При невозможности назначить ИП и НИИОТ - При начале АРВТ на сроке > 32 недель, если ВН ≥ 100 000 коп/мл у беременных с нормальными показателями трансаминаз – четвертым препаратом в схеме
<b>В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ</b>	
ABC+ЗТС+ZDV	У беременных с ВН<100 000 коп/мл при совместном назначении с рифампицином и рифабутином
d4Т	При тяжелой анемии и невозможности применения других НИОТ. Повышенная токсичность
<b>Не рекомендуется использовать у беременных</b>	
d4Т+ ddI	Высокая токсичность
ddI	Повышенная токсичность
IDV/г	Почечно-каменная болезнь, гипербилирубинемия
<b>НЕДОСТАТОЧНО ДАННЫХ ПО ПРИМЕНЕНИЮ У БЕРЕМЕННЫХ</b>	
RPV, FPV/г, MVC	
<b>НЕДОСТАТОЧНО ДАННЫХ ПО ПРИМЕНЕНИЮ У БЕРЕМЕННЫХ плюс НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ В СХЕМЕ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ</b>	
ETR, TPV, T-20	

## **КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ АРВП**

Перед началом АРВТ и в процессе ее проведения проводится консультирование беременной с разъяснением целей ее назначения – предупреждение передачи ВИЧ от матери к ребенку и/или поддержание здоровья женщины (А1).

Женщину информируют о том, что при соблюдении всех требований приема АРВП (в период беременности и родов, а также ребенком) и полной замене грудного вскармливания искусственным риск заражения ребенка ВИЧ снижается до менее 2%.

Подробно разъясняется схема химиопрофилактики. Дается информация о важности соблюдения режима приема АРВП, их возможных побочных эффектах.

Женщине предлагается подписать «Информированное согласие на проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности и родов». При каждом последующем визите в ходе консультирования подчеркивается важность приверженности к АРВТ, выясняются причины, по которым возможны пропуски приема препаратов, и способы предотвращения таких нарушений. Для формирования мотивации беременной на отказ от грудного вскармливания консультирование по этому вопросу целесообразно начать в период беременности и осуществлять при каждом визите.

## **5. ПРИМЕНЕНИЕ АРВП ВО ВРЕМЯ РОДОВ И СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ**

Назначение раствора ZDV внутривенно в родах показано:

1) всем ВИЧ-инфицированным женщинам независимо от наличия и схемы АРВТ:

– если ВН перед родами  $\geq 1000$  коп/мл или неизвестна (А1);

– если ВН перед родами  $< 1000$  коп/мл (А3);

2) при получении в учреждении родовспоможения положительного результата экспресс-теста на ВИЧ (А1);

3) при наличии эпидемиологических показаний: внутривенное введение психоактивных веществ и/или незащищенные половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером в последние 12 недель настоящей беременности (А3).



**Женщины, начавшие принимать АРВП во время беременности, продолжают прием всех АРВП в родах.**

**При применении в период беременности d4T его отменяют на время инфузии ZDV, затем возобновляют прием.**

*Внутривенная инфузия ZDV:* при родах через естественные родовые пути – из расчета 2 мг/кг в течение первого часа родовой деятельности, затем из расчета 1 мг/кг/час до пересечения пуповины; при плановом КС расчет дозы как при естественных родах, введение препарата начинают за 3 часа до операции.

Применение NVP в родах у женщин, получающих АРВТ, нецелесообразно, поскольку не показало дополнительной эффективности.

При невозможности применить в родах внутривенное введение ZDV – в качестве альтернативы рекомендуется назначить его перорально в начальной дозе 600 мг и далее по 400 мг через 3 и 6 часов (A2). Следует учитывать, что по эффективности влияния на уровень передачи ВИЧ-инфекции ребенку во время родов пероральный прием ZDV значительно уступает его внутривенному введению.

При невозможности внутривенного введения ZDV у ВИЧ-инфицированных женщин, не получавших АРВП перед родами, предпочтительно применить схему, включающую однократный прием NVP (1 таблетка 200 мг) *плюс* ZDV + ЗТС, которые назначаются в стандартной терапевтической дозе и принимаются еще в течение 14 дней после родов (A2).

## **СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ**

### **Естественные роды**

Родоразрешение через естественные родовые пути может быть рекомендовано женщинам, получающим АРВТ во время беременности, если ВН перед родами < 1 000 коп/мл.

Все акушерские манипуляции, которые могут привести к нарушению целостности кожных покровов ребенка в период родов (перинео/эпизиотомия, амниотомия, наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода, инвазивный мониторинг плода), должны быть строго обоснованы, не рекомендуется проведение данных процедур в рутинном порядке.

Для женщин, не получавших АРВТ в период беременности, крайне нежелательна продолжительность безводного периода более 4–6 часов, так как риск инфицирования ребенка увеличивается.

### **Плановое кесарево сечение**

Показаниями для операции плановое кесарево сечение являются:

1) ВН перед родами  $\geq 1000$  копий/мл (A1);

2) ВН перед родами неизвестна (A2);

3) настоятельно рекомендуется проведение планового КС в тех случаях, когда АРВТ не проводилась во время беременности и/или невозможно применить АРВП в родах (A1).

Плановое КС с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку проводится по достижении 38 недель беременности при отсутствии признаков родовой деятельности.

По акушерским показаниям родоразрешение ВИЧ-инфицированной беременной женщины путем планового или экстренного КС может проводиться на общих основаниях.

### **6. НАЗНАЧЕНИЕ АРВП РЕБЕНКУ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ**

Назначение АРВП показано следующим категориям детей:

1) у матери ВИЧ-инфекция – с первых часов жизни (A1);

2) у матери выявлены антитела к ВИЧ перед родами - с первых часов жизни (A1);

3) выявлены эпидемиологические показания - с первых часов жизни (A3);

4) антитела к ВИЧ выявлены у матери после родов и/или у ребенка, если после прекращения их контакта (роды или прекращение грудного вскармливания) прошло не более 72 часов (A1).

Выбор схемы АРВТ у ребенка:

1) схема 1. Раствор ZDV перорально с первых 4 часов жизни; длительность курса 4 недели

*Показания:*

- у ВИЧ-инфицированной матери перед родами (на сроке беременности 34 недели и более) неопределяемый уровень ВН (A1);

- у матери обследование на ВИЧ в родах не проводилось или дало отрицательный результат, но в течение последних 12 недель беременности был незащищенный половой контакт с больным ВИЧ-инфекцией или парентеральное употребление психоактивных веществ) (A3).

2) **схема 2.** Антиретровирусная терапия тремя препаратами с первых часов жизни (NVP ежедневно 1 раз в сутки в течение 14 дней *плюс* ZDV и ЗТС ежедневно 2 раза в сутки в течение 4 недель).

**Показания:**

- у ВИЧ-инфицированной матери перед родами (на сроке беременности 34 недели и более) ВН  $\geq 30\ 000$  коп/мл, ВН выше уровня определения (A1);

- мать ребенка не получала АРВП во время беременности (A1).

При получении у ребенка двух положительных результатов обследования на генетический материал ВИЧ прекратить профилактический курс АРВТ и незамедлительно назначить комбинированную АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции (A1).

У детей, получающих зидовудин, исследовать гемограмму через 4 недели от начала лечения и после окончания профилактического курса (A2).

**ДОЗИРОВАНИЕ АРВП У РЕБЕНКА**

*Схема 1.*

**Дозирование ZDV для проведения химиопрофилактики в течение 4 недель**

Гестационный возраст ребенка, неделя	Разовая доза		Количество приемов в сутки
	пероральный раствор, мг/кг	раствор для внутривенного введения, мг/кг	
$\geq 35$	4	3	2
$\geq 30 < 35$	<i>Первые 2 недели жизни:</i>		
	2	1,5	2
	<i>Старше 2 недель:</i>		
	3	2,3	2
< 30	<i>Первые 4 недели жизни:</i>		
	2	1,5	2
	<i>Старше 4 недель:</i>		
	3	2,3	2

При возникновении проблем с приверженностью лечению возможна следующая схема назначения ZDV 2 раза в сутки с фиксированной разовой дозой на протяжении 4 недель:

Гестационный возраст ребенка, неделя	Масса тела ребенка при рождении, кг	Разовая доза	Суточная доза
> 35 недель	$\leq 2,5$	10 мг (1,0 мл)	20 мг (2,0 мл)
	$> 2,5$	15 мг (1,5 мл)	30 мг (3,0 мл)
Независимо	$< 2,0$	2 мг/кг	4 мг/кг

## Схема 2.

Наиболее изученными антиретровирусными препаратами у новорожденных являются зидовудин, ламивудин и невирапин. Дозирование осуществляется на основании массы тела ребенка. Курс NVP составляет 14 дней с ежедневным приемом 1 раз в сутки. Курс ZDV и ЗТС составляет 4 недели с ежедневным приемом каждого препарата 2 раза в сутки.

### Дозирование ZDV, ЗТС и NVP у детей при проведении профилактического курса

Возраст ребенка, неделя	Масса тела ребенка при рождении, кг	Разовая доза	Суточная доза
<b>Зидовудин (Ретровир, раствор для приема внутрь 10 мг/мл)*</b>			
Гестационный возраст > 35 недель	≤ 2,5	10 мг (1,0 мл)	20 мг (2,0 мл)
	> 2,5	15 мг (1,5 мл)	30 мг (3,0 мл)
Независимо от гестационного возраста	< 2,0	2 мг/кг	4 мг/кг
<b>Ламивудин (раствор для приема внутрь, 10 мг/мл)*</b>			
< 4 недель	независимо	2 мг/кг	4 мг/кг
<b>Невирапин (суспензия для перорального применения, 10 мг/мл)**</b>			
С рождения в течение 2-х недель	< 2,0	2 мг/кг	2 мг/кг
	2,0 – 2,499	10 мг (1,0 мл)	10 мг (1,0 мл)
	≥ 2,5	15 мг (1,5 мл)	15 мг (1,5 мл)

\* применяется 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Курс 4 недели

\*\* применяется 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Курс 2 недели

## 7. ПРИЕМ АРВП ПОСЛЕ РОДОВ

В настоящее время АРВТ рекомендована всем людям, живущим с ВИЧ, для снижения риска передачи. Рекомендации относительно продолжения или отмены АРВП после родов варьируют в разных странах. Данные ретроспективных исследований демонстрируют в ряде случаев более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции при отмене АРВТ после родов. С другой стороны, исследования приверженности АРВТ показывают, что после родов она может существенно снижаться, при этом происходит выработка устойчивых штаммов ВИЧ.

Консультирование по вопросу проведения АРВТ после родов необходимо начать во время беременности, обсудив все положительные моменты продолжения лечения и необходимость высокой приверженности.

Рекомендуется продолжить АРВТ после родов в следующих ситуациях:

1) АРВТ была начата до беременности (А1);

- продолжить прием АРВП после родов по ранее назначенной схеме; исключение составляет LPV/RTV: увеличенную во II и III триместрах беременности дозу (3 таблетки x 2 раза в сутки) после родов рекомендуется снизить до терапевтической дозы (2 таблетки x 2 раза в сутки);

2) во время беременности были выявлены показания к лечению ВИЧ-инфекции (см. Приложение 2) (А1);

3) женщина приняла решение кормить ребенка грудью (А2);

4) женщина не исключает наступление следующей беременности (Б3);

5) женщина изъявляет готовность продолжать АРВТ (Б3);

6) в популяции, где традиционными являются многодетные семьи (В3).

Если женщина принимает решение прекратить АРВТ, то тактика ее отмены зависит от применяемой схемы. Если применялась схема на основе ННИОТ, следует учитывать, что они имеют длительный период полувыведения и невысокий барьер резистентности. Поэтому при одновременной отмене всех антиретровирусных препаратов НИОТ выводятся в течение суток, а ННИОТ циркулирует в крови еще несколько дней, что приводит к эффекту неполноценной монотерапии и может явиться причиной формирования лекарственной устойчивости. Если АРВТ решено прекратить, отменяют ННИОТ, а прием 2 НИОТ продолжается в течение 2 недель, после чего их отменяют. Если применялась схема на основе ИП, можно прекратить ее прием, отменив все препараты одновременно.

*Если мать приняла решение кормить ребенка грудным молоком*

В Консолидированном руководстве по использованию АРВП для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2013г) приводится алгоритм ведения ВИЧ-инфицированной кормящей матери и ее ребенка. Матери показана АРВТ на весь период грудного вскармливания. Ребенку показано назначение NVP на 6 недель, если мать получала АРВТ более 4-х недель во время беременности, и пролонгированный курс NVP до 12 недель, если мать получала АРВТ менее 4-х недель во время беременности, а также если ВИЧ-инфекция выявлена в родах или после родов. Если по какой-либо причине кормящая ВИЧ-инфицированная мать не получает АРВТ, рекомендуется назначить ребенку NVP на весь период грудного вскармливания плюс 7 дней после его полного прекращения.

Рекомендуется прекратить грудное вскармливание по возможности как можно скорее и настоятельно рекомендуется - по достижении ребенком возраста 12 месяцев. Частота формирования устойчивости к NVP при его назначении в виде монотерапии длительным курсом достигает у детей 60% и выше.

### Профилактическая доза неврирапина у ребенка, получающего грудное вскармливание

Возраст		Суточная доза
С рождения до 6 недель	Масса тела при рождении	
	< 2000 гр	2 мг/кг 1 раз в сутки
	2000 - 2499 гр	10 мг 1 раз в сутки
С 6 недель до 6 месяцев	≥ 2500 гр	15 мг 1 раз в сутки
		20 мг 1 раз в сутки
С 6 месяцев до 9 месяцев		30 мг 1 раз в сутки
С 9 месяцев до окончания грудного вскармливания		40 мг 1 раз в сутки

### ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ ВЫЯВЛЕНА У КОРМЯЩЕЙ МАТЕРИ

Провести с матерью консультирование по вопросу незамедлительного и полного прекращения грудного вскармливания.

Незамедлительно начать профилактику у ребенка - сразу же после прекращения грудного вскармливания (не позднее 72 часов) назначить ребенку антиретровирусную терапию по схеме 2 тремя препаратами: NVP ежедневно 1 раз в сутки в течение 14 дней *плюс* ZDV и 3ТС ежедневно 2 раза в сутки в течение 4 недель.

В кратчайшие сроки провести обследование ребенка на нуклеиновые кислоты ВИЧ молекулярным методом и при получении двух положительных результатов решить вопрос о начале АРВТ у ребенка.

При категорическом отказе матери от перехода на искусственное вскармливание:

- 1) проводить повторные консультирования;
- 2) провести консультирование по безопасному грудному вскармливанию и его ранней отмене;
- 3) назначить матери АРВТ на весь период грудного вскармливания;
- 4) назначить ребенку NVP на 6 недель (настоятельно рекомендуется продлить курс NVP до 12 недель);
- 5) при невозможности назначить матери АРВТ назначить ребенку NVP на весь период грудного вскармливания *плюс* 7 дней после его полного прекращения.

## 8. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АРВП У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ

### БЕРЕМЕННЫЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

#### *Рекомендуется:*

- 1) обследовать на туберкулез всех беременных с ВИЧ-инфекцией;
- 2) руководствоваться Российскими рекомендациями по ведению больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом;
- 3) руководствоваться общими принципами назначения АРВТ у беременных;
- 4) назначить противотуберкулезные препараты и АРВП независимо от срока беременности;
- 5) начать лечение туберкулеза; в течение 2–8 недель (в зависимости от количества CD4-лимфоцитов и времени, остающегося до родов) начать АРВТ.

Выбор схемы АРВТ осуществляют индивидуально, учитывая среди прочих факторов:

- 1) срок беременности;
- 2) безопасность АРВТ для матери и плода;
- 3) эффективность;
- 4) профиль побочных действий;
- 5) особенности фармакокинетики АРВП в сочетании с рифампицином.

Особенности применения противотуберкулезных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов связаны с множественными лекарственными взаимодействиями рифампицина и рифабутина с АРВП через систему цитохрома P450.

#### *Использование рифабутина в сочетании с АРВП*

При необходимости сочетать АРВТ и лечение туберкулеза приоритет отдают схемам с использованием рифабутина, так как рифампицин значительно снижает концентрацию большинства АРВП. Несмотря на то, что рифабутин также вступает во взаимодействие с АРВП, он может применяться в сочетании с большинством из них:

- 1) EFV снижает концентрацию рифабутина на 35%;
- 2) ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные ритонавиром, повышают концентрацию рифабутина в 2–3 раза;
- 3) все НИОТ и NVP не оказывают существенного влияния на метаболизм рифабутина.

*При назначении рифабутина рекомендуются следующие схемы АРВТ у беременных:*

1) 2 НИОТ *плюс* LPV/RTV или ATV/RTV, или DRV/RTV или SQV/RTV: суточную дозу рифабутина уменьшают до 150 мг в сутки – через день или 3 раза в неделю;

2) 2 НИОТ *плюс* NVP: рифабутин назначают в стандартной дозе 300 мг в сутки – ежедневно или 3 раза в неделю;

3) 3 НИОТ [ABC + 3ТС + ZDV]: рифабутин назначают в стандартной дозе 300 мг в сутки – ежедневно или 3 раза в неделю; показания к применению схемы:

- ВН < 100 000 копий/мл у беременных, не получающих АРВТ;
- достигнутая вирусологическая эффективность, т. е. ВН ниже уровня определения, у беременных, получающих АРВТ;

4) 2 НИОТ *плюс* EFV: рифабутин назначают в дозе 450 мг в сутки ежедневно или 600 мг в сутки 3 раза в неделю; применение EFV возможно по окончании I триместра беременности.

#### ***Использование рифампицина в сочетании с АРВТ***

Рифампицин является мощным индуктором системы цитохрома P450, он значительно ускоряет метаболизм АРВП – ИП и ННИОТ: концентрация ИП может снижаться более чем на 75%, NVP – на 20–58%, EFV – на 25%; совместное применение рифампицина с ИП не рекомендуется, с NVP – не рекомендуется большинством экспертов.

*Если в схеме противотуберкулезной терапии необходимо применять рифампицин, рекомендуется назначение у беременных следующих схем АРВТ:*

1) ABC + ZDV + 3ТС:

- беременным, не получающим АРВТ, с ВН < 100 000 копий/мл;
- беременным, получающим АРВТ, при достижении вирусологической эффективности, т. е. ВН ниже уровня определения;

2) 2 НИОТ *плюс* EFV:

- по завершении I триместра беременности. У пациенток с весом более 60 кг при совместном приеме с рифампицином доза EFV должна составлять 800 мг 1 раз в сутки

3) 2 НИОТ *плюс* NVP:

- при уровне CD4-лимфоцитов < 250 клеток/мкл;
- эта схема может быть назначена при отсутствии альтернатив; необходимо проводить тщательный мониторинг эффективности АРВТ (исследование ВН). Ряд экспертов не рекомендуют назначать совместно рифампицин и NVP в связи с существенным снижением содержания NVP, а также возможным повышением риска гепатотоксичности.



Указанные выше АРВП, за исключением EFV, при их совместном применении с рифабутином или рифампицином назначают в стандартных дозах, применяемых у беременных (см. Приложение. 1).

## **БЕРЕМЕННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В (В+D)**

*Рекомендуется:*

- 1) обследовать на вирусный гепатит В всех ВИЧ-инфицированных беременных;
- 2) руководствоваться Российскими рекомендациями по ведению больных, ко-инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В (В+D);
- 3) руководствоваться общими принципами назначения АРВТ у беременных;
- 4) если беременность наступила у женщины, получающей АРВТ:
  - TDF и 3ТС *не рекомендуется отменять на всем протяжении беременности (включая I триместр), а также после родов (это может привести к обострению гепатита)*;
  - 5) если беременная нуждается в АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции и/или есть показания для лечения вирусного гепатита В:
    - назначить схему TDF + 3ТС (обладают активностью в отношении вируса гепатита В) *плюс* ATV/г или LPV/г (при невозможности – альтернативные ИП);
    - начать АРВТ, независимо от срока беременности;
    - продолжать терапию на протяжении беременности, в родах и после родов;
  - 6) если у беременной нет показаний для АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции, а также нет показаний для лечения вирусного гепатита В:
    - начать профилактический курс АРВТ как можно раньше после окончания I триместра беременности;
    - по возможности не включать в схему TDF и 3ТС;
    - продолжать терапию в течение беременности и родов;
  - 7) перед назначением АРВТ провести консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности АРВП; проводить оценку уровня печеночных трансаминаз через 2 недели от начала АРВТ, затем не реже 1 раза в месяц;
  - 8) вакцинировать детей против вирусного гепатита В четырехкратно по схеме:
    - в 1-й день жизни;
    - в возрасте 1 месяц;
    - в возрасте 2 месяца;
    - в возрасте 12 месяцев<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Приказ Минздрава России № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»

*Не рекомендуется:*

проводить специфическое лечение ГВ у беременных с использованием интерферона альфа и пегилированного интерферона альфа.

Наличие хронического вирусного гепатита В у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием к плановому КС.

### **БЕРЕМЕННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

*Рекомендуется:*

- 1) обследовать на вирусный гепатит С всех ВИЧ-инфицированных беременных;
- 2) назначать АРВТ ВИЧ-инфицированным беременным с хроническим вирусным гепатитом С в соответствии с Российскими рекомендациями;
- 3) перед назначением АРВТ провести консультирование по вопросам возможных проявлений гепатотоксичности АРВП; проводить оценку уровня печеночных трансаминаз через 2 недели от начала АРВТ, затем не реже 1 раза в месяц.

*Не рекомендуется:*

проводить специфическое лечение вирусного гепатита С у беременных с использованием интерферона альфа и пегилированного интерферона альфа.

*Противопоказано:*

назначение рибавирина.

Наличие хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированной беременной не является дополнительным показанием к плановому КС.

### **БЕРЕМЕННЫЕ С АНЕМИЕЙ**

*Рекомендуется:*

1) при анемии легкой (уровень гемоглобина 120–90 г/л) и средней (уровень гемоглобина в пределах 90–70 г/л) степени тяжести вместо ZDV назначить фосфазид (Ф-АЗТ); при тяжелой (уровень гемоглобина < 70 г/л) анемии вместо ZDV и Ф-АЗТ рекомендуется назначить АВС, а при его непереносимости – TDF (избегать назначения этого препарата у беременных с ко-инфекцией ВИЧ плюс вирусный гепатит В, не нуждающихся в лечении ВИЧ и гепатита В) или d4T.

**9. ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
БЕРЕМЕННОЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЕЕ РЕБЕНКУ**

<b>ИНДИКАТОРЫ</b>		<b>Выполнено</b>	
		<b>Да</b>	<b>Нет</b>
<b>ВРЕМЕННЫЕ</b>			
1	При постановке беременной на учет назначено обследование на антитела к ВИЧ		
2	Беременной, поступившей под наблюдение на сроке гестации 28 недель и более, АРВТ назначена в течение 3 суток		
3	Назначение АРВП ребенку проведено в первые 4 часа жизни		
4	Форма 309/у направлена в РКИБ в течение 10 дней после родов		
5	Контроль вирусной нагрузки у беременной проведен:		
	Перед началом АРВТ		
	Через 4 недели АРВТ		
	Через 8 недель АРВТ		
	На сроке беременности 34-36 недель		
<b>ПРОЦЕССУАЛЬНЫЕ</b>			
1	Беременной проведено исследование CD4 назначено		
2	Беременной проведено исследование ВН назначено		
3	Назначена АРВТ по схеме высокоактивной терапии в соответствии с рекомендациями		
4	Беременной с ВН $\geq 1\ 000$ коп/мл или если ВН неизвестна дано направление на плановое кесарево сечение		
5	АРВП назначены в родах в соответствии с рекомендациями		
6	Ребенку назначен профилактический курс АРВТ не менее чем тремя препаратами, если у матери перед родами выше уровня определения, или если ВН неизвестна, или если мать не получала АРВТ		

ПРОФИЛАКТИРУЮЩИЕ			
1	Перед началом АРВТ и при каждом плановом визите проведен клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи		
2	Перед началом АРВТ и при каждом плановом визите проводится консультирование по вопросам приверженности лечению		
3	При назначении абакавира проведено исследование аллеля HLA В*5701		
4	Проведено консультирование беременной по вопросам грудного вскармливания		
5	Использован метод контроля приверженности АРВТ		

**ДОЗИРОВАНИЕ АРВП ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ<sup>4</sup>**

<b>Препарат</b>	<b>Доза у беременной</b>
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
Абакавир (ABC)	300 мг х 2 раза в сутки или 600 мг х 1 раз в сутки
Диданозин (ddI)	< 60 кг – 250 мг х 1 раз в сутки > 60 кг – 400 мг х 1 раз в сутки
Зидовудин (ZDV)	300 мг х 2 раза в сутки
Ламивудин (3ТС)	150 мг х 2 раза в сутки или 300 мг х 1 раз в сутки
Ставудин (d4Т)	< 60 кг – 30 мг х 2 раза в сутки > 60 кг – 40 мг х 2 раза в сутки
Тенофовир (ТDF)	300 мг х 1 раз в сутки
Фосфазид (Ф-А3Т)	400 мг х 2 раза в сутки
<b>Комбинированные НИОТ</b>	
Абакавир/Ламивудин (ABC/3ТС)	600 мг ABC, 300 мг 3ТС по 1 таблетке х 1 раз в сутки
Зидовудин/Ламивудин (ZDV/3ТС)	300 мг ZDV, 150 мг 3ТС по 1 таблетке х 2 раза в сутки
Тенофовир/Эмтрицитабин (ТDF/FTС)	300 мг TDF, 200 мг FTC по 1 таблетке х 1 раз в сутки
Абакавир/ Зидовудин/ Ламивудин (ABC/ZDV/3ТС)	300 мг ABC, 300 мг ZDV, 150 мг 3ТС по 1 таблетке х 2 раза в сутки
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
Невирепин (NVP)	200 мг х 1 раз в сутки в течение 14 дней, далее 200 мг х 2 раза в сутки
Эфавиренз (EFV)	600 мг х 1 раз в сутки
<b>Ингибиторы протеазы</b>	
Атазанавир (ATV)	ATV 300 мг/RTV 100 мг х 1 раз в сутки
Дарунавир (DRV)	DRV 600 мг/RTV 100 мг х 2 раза в сутки
Лопинавир/Ритонавир (LPV/RTV)	Таблетки: 400/100 мг х 2 раза в сутки; во II и III триместрах 600/150 мг х 2 раза в сутки Капсулы: 400/100 мг х 2 раза в сутки; во II и III триместрах 533/133 мг х 2 раза в сутки
Саквинавир- инвираза (SQV-INV)	SQV-INV 1000 мг/RTV 100 мг х 2 раза в сутки
<b>Ингибиторы интегразы</b>	
Ралтегравир (RAL)	400 мг х 2 раза в сутки

## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АРВТ У ВЗРОСЛЫХ

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<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови;

выраженности репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови (ВН);

наличии заболеваний и состояний, усугубляющих течение ВИЧ-инфекции;

наличии эпидемиологических показаний (необходимость снижения контагиозности пациента).

*Согласно российским рекомендациям 2014 г, АРВТ следует назначить:*

**пациентам со стадией заболевания 2В, 4 и 5, независимо от количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови;**

**пациентам с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии болезни;**

**следующим категориям пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 350 -500 клеток/мкл:**

- пациентам с ВН > 100 000 копий/мл;

- пациентам старше 50 лет;

- больным ХВГС;

- больным с хроническим заболеванием почек;

- больным туберкулезом;

**следующим категориям пациентов независимо от стадии заболевания, количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ:**

- больным ХГВ, если показано его лечение;

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

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

- беременным.

*По эпидемиологическим показаниям АРВТ рекомендуется назначать:*

инфицированному ВИЧ партнеру в дискордантной паре;

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

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

## ДЕТАЛИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

<i>Настоятельность</i>		<i>Уровень доказательности</i>	
<b>А</b>	Строгая рекомендация	<b>1</b>	Результаты рандомизированных клинических исследований
<b>Б</b>	Рекомендация умеренной силы	<b>2</b>	Результаты надлежащим образом планированных нерандомизированных или обсервационных когортных исследований с длительным периодом наблюдения
<b>В</b>	Возможный вариант	<b>3</b>	Мнение экспертов

**Основные показатели, рассматриваемые при определении  
силы рекомендаций**

<i>Показатель</i>	<i>Обоснование</i>
<i>Преимущества и риски</i>	Желательные эффекты (преимущества) следует взвешивать относительно нежелательных эффектов (рисков). Чем больше преимущества перевешивают риски, тем выше вероятность того, что рекомендация будет носить настоящий характер.
<i>Ценности и предпочтения (приемлемость)</i>	Если существует вероятность широкого принятия или высокой оценки рекомендации, она, по-видимому, будет носить настоящий характер. Если имеются веские основания полагать, что рекомендуемый порядок действий вряд ли будет принят, выше вероятность того, что рекомендация будет условной.
<i>Затраты и финансовые последствия (использование ресурсов)</i>	Низкий уровень затрат (денежные средства, инфраструктура, оборудование или людские ресурсы) или высокая экономическая эффективность повышают вероятность принятия настоящей рекомендации.
<i>Осуществимость</i>	Осуществимость какой-либо меры вмешательства в условиях, когда можно ожидать максимального эффекта, повышает вероятность принятия настоящей рекомендации.



## Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций

<i>Качество научных доказательств: градация по уровням</i>	
<b>1</b>	Доказательства, полученные из систематических обзоров (мета-анализов) рандомизированных контролируемых исследований Доказательства, полученные из рандомизированных контролируемых исследований
<b>2</b>	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации Доказательства, полученные из полужэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай-контроль»)
<b>3</b>	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев) Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ  
ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ  
РЕБЕНКУ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ**

Я (Фамилия, Имя, Отчество полностью), \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ года рождения, настоящим подтверждаю свое добровольное согласие на прием лекарственных препаратов, действие которых направлено на предотвращение заражения моего будущего ребенка вирусом иммунодефицита человека или/и лечение ВИЧ-инфекции.

Я подтверждаю, что мне разъяснено, почему прием данных лекарств необходим, разъяснено действие назначаемых мне и моему будущему ребенку препаратов.

Я проинформирована, что:

назначенные мне препараты должны подавлять размножение вируса в моем организме и предотвратить проникновение ВИЧ в организм моего будущего ребенка.

чем лучше я буду соблюдать режим приема препаратов, тем меньше вероятность, что мой будущий ребенок будет заражен;

тем не менее, даже при абсолютном соблюдении мною всех правил приема препаратов, полной гарантии предотвращения заражения моего будущего ребенка нет. Риск, что он родится зараженным, составляет 1- 2%. Однако, если я не буду принимать назначенные мне лекарства или буду принимать их с нарушениями, этот риск возрастает до 30%;

все назначаемые мне и моему будущему ребенку лекарственные препараты разрешены к применению в России;

как и любое лекарственное средство, назначенные мне и моему будущему ребенку препараты могут вызывать некоторые побочные реакции, о возможном появлении которых я информирована;

если вследствие приема назначенных мне лекарств возникнет угроза моему здоровью, я буду проинформирована об этом для принятия мною решения о целесообразности дальнейшего ее проведения;

если вследствие приема назначенных мне лекарств возникнет угроза моей жизни или жизни моего будущего ребенка, химиопрофилактика/лечение могут быть прекращены по решению лечащего врача. В этом случае мне должны быть разъяснены причины этого решения;

я могу прекратить принимать назначенные мне лекарства в любой момент по моему желанию, однако мне разъяснено, что это повысит вероятность заражения ВИЧ моего будущего ребенка и может стать причиной прогрессирования ВИЧ-инфекции у меня.

что прикладывание моего ребенка к груди и/или кормление его моим грудным молоком повысит риск его заражения;

что искусственное вскармливание - наиболее безопасный метод вскармливания моего ребенка;

Я обязуюсь:

проходить медицинское обследование для контроля действия назначенных мне препаратов по установленному графику, заполнять предусмотренные для этого анкеты, сдавать на анализы крови;

принимать назначенные мне лекарственные препараты строго в соответствии с предписанием лечащего врача;

сообщать лечащему врачу обо всех нарушениях в приеме назначенных мне препаратов или прекращении их приема по каким-либо причинам;

сообщать лечащему врачу обо всех изменениях в состоянии моего здоровья и делать это незамедлительно (в течение суток), если я считаю, что эти изменения связаны с приемом назначенных мне препаратов;

не принимать, не посоветовавшись с лечащим врачом, назначившим мне химиопрофилактику/лечение, какие-либо другие лекарственные препараты (даже если они назначаются другим врачом). Если же прием этих лекарств неизбежен (например, в неотложных или экстренных случаях), обязательно сообщать об этом лечащему врачу.

Подпись пациентки \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Подпись врача \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ  
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С ЦЕЛЬЮ  
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ  
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ОТ МАТЕРИ**

(подписывает лицо, осуществляющее уход за ребенком)

Я \_\_\_\_\_  
(Фамилия, Имя, Отчество полностью разборчиво)

настоящим подтверждаю свое добровольное согласие на лечение моего ребенка

\_\_\_\_\_  
(Фамилия, Имя, Отчество полностью разборчиво)

\_\_\_\_\_  
(Дата рождения)

лекарственными препаратами, направленными на предотвращение заражения ребенка ВИЧ-инфекцией от матери.

**Я подтверждаю, что мне разъяснено:**

почему проведение данного лечения необходимо моему ребенку;

действие назначаемых моему ребенку препаратов;

как необходимо давать моему ребенку назначенные препараты;

возможное побочное действие препаратов, назначенных моему ребенку;

что мой ребенок должен проходить регулярные обследования, в том числе сдавать кровь, для диагностики ВИЧ-инфекции и оценки безопасности назначенного лечения и выявления возможного побочного действия лекарств;

в какие сроки я должна приводить ребенка на обследование;

что профилактический эффект может быть достигнут при неукоснительном соблюдении всех рекомендаций, данных мне лечащим врачом.

**Я осознаю что:**

при отсутствии химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку вероятность заражения составляет до 40%;

назначение антиретровирусных препаратов позволяет снизить вероятность ВИЧ-инфицирования ребенка до 1-2%;

назначенное моему ребенку лечение может в любой момент быть прекращено по моему желанию;

если вследствие проведения лечения возникнет угроза здоровью моего ребенка, я буду проинформирована об этом для принятия решения о целесообразности дальнейшего его проведения;

если вследствие проведения лечения возникнет угроза жизни моего ребенка, это лечение может быть прекращено по решению лечащего врача. В этом случае мне должны быть разъяснены причины этого решения;

все лекарственные препараты, назначаемые моему ребенку, разрешены к применению в России;

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

**Я обязуюсь:**

по установленному графику приводить своего ребенка на медицинское обследование для контроля воздействия назначенных ему препаратов, заполнять предусмотренные для этого анкеты, давать разрешение на взятие крови на анализы;

давать назначенные моему ребенку лекарственные препараты строго в соответствии с предписанием лечащего врача;

выполнять рекомендации лечащего врача по уходу за моим ребенком, его кормлению; сообщать лечащему врачу обо всех нарушениях в приеме назначенных моему ребенку препаратов или прекращении лечения по каким-либо причинам;

сообщать лечащему врачу обо всех изменениях в состоянии здоровья моего ребенка и делать это незамедлительно (в течение суток), если я считаю, что эти изменения связаны с приемом препаратов, назначенных моему ребенку;

не посоветовавшись с лечащим врачом, не давать моему ребенку какие-либо лекарственные препараты и не делать прививки (даже если лекарства и прививки назначаются другим врачом). Если же прием этих лекарств неизбежен (например, в экстренных случаях), незамедлительно сообщать об этом лечащему врачу;

сообщить врачу, назначившему моему ребенку лекарственные препараты в экстренных случаях, что ребенок получает препараты для профилактики заражения ВИЧ-инфекцией.

Подпись лица, осуществляющего уход за ребенком:

Дата: \_\_\_\_\_

Врач: \_\_\_\_\_

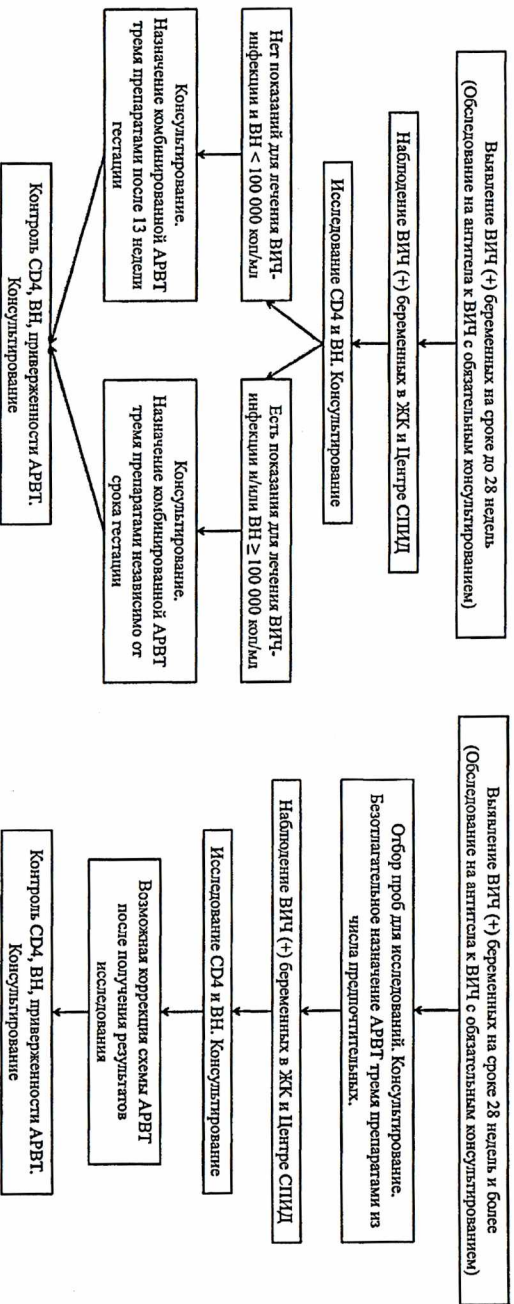
(Фамилия И.О., разборчиво)

(подпись)

Дата: \_\_\_\_\_

# АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

## 1 ЭТАП: БЕРЕМЕННОСТЬ



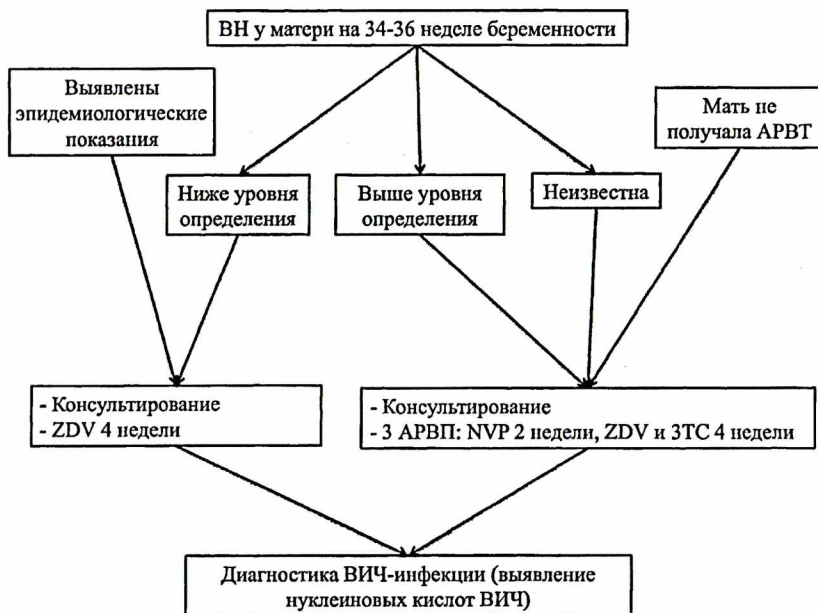
**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ  
РЕБЕНКУ**

**2 ЭТАП: РОДЫ**



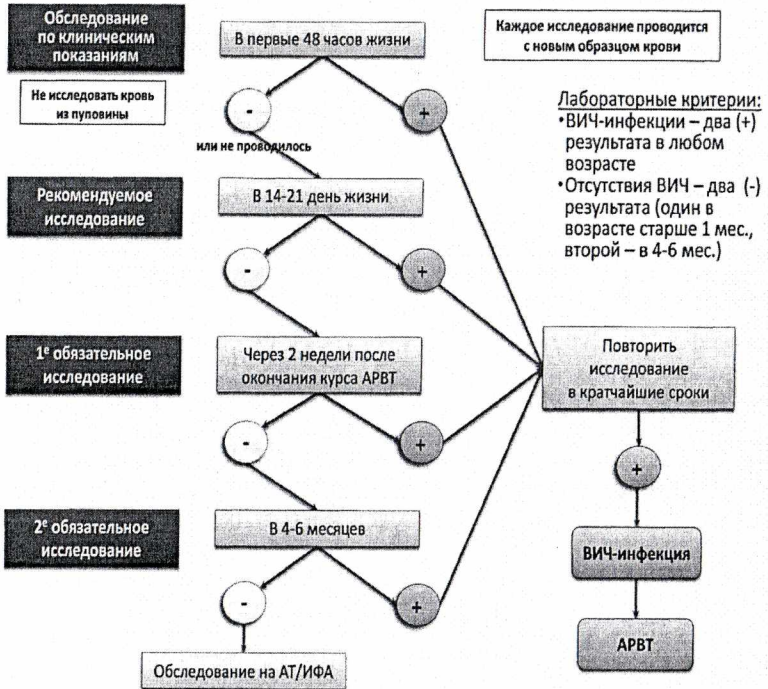
**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ  
РЕБЕНКУ**

**3 ЭТАП: РЕБЕНОК**





## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ



**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ МАТЕРИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ  
МЕТОДАМИ, НАПРАВЛЕННЫМИ НА ВЫЯВЛЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ВИЧ**

Возраст ребенка	Показания	Тактика в зависимости от результата	
		(+) (НК ВИЧ выявлен)	(-) (НК ВИЧ не выявлен)
Первые 48 часов жизни	Рекомендуемое исследование при высоком риске ВИЧ-инфекции	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - перейти на лечебную схему АРВТ <sup>1</sup>	Обследовать в 14-21 день жизни или Обследовать через 2 недели после окончания профилактического курса АРВТ
14-21 день жизни	Рекомендуемое исследование	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - перейти на лечебную схему АРВТ <sup>1</sup>	Обследовать через 2 недели после окончания профилактического курса АРВТ
Через 2 недели после окончания профилактического курса АРВТ	Первое обязательное исследование (если ранее не был получен (+) результат)	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - начать АРВТ <sup>1</sup>	Обследовать в возрасте 4-6 месяцев
4-6 месяцев	Второе обязательное исследование для детей с предыдущим(-) (-) результатом(ами)	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - начать АРВТ <sup>1</sup>	- обследовать на антитела к ВИЧ - решить вопрос о снятии с диспансерного учета
Через 4-6 недель, 3 месяца и 6 месяцев после прекращения грудного вскармливания	Обязательные исследования для детей, прикладывавшихся к груди	- исследовать ВН в кратчайшие сроки - решить вопрос о начале АРВТ <sup>1</sup>	При получении трех (-) результатов: - обследовать на антитела к ВИЧ - решить вопрос о снятии с диспансерного учета

при получении двух положительных результатов обследования

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mofenson L.M. Protecting the next generation – eliminating perinatal HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(24): 2316–2318.
2. Cooper E.R., Charurat M., Mofenson L.M. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 2002; 29(5): 484–494.
3. Dorenbaum A., Cunningham C.K., Gelber R.D. et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288(2): 189–198.
4. McGowan J.P., Crane M., Wiznia A.A. et al. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94 (5, Pt 1): 641–646.
5. Ioannidis J.P., Abrams E.J., Ammann A. et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J. Infect. Dis.* 2001; 183(4): 539–545.
6. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. June 2013. World Health Organization 2013.
7. Phanuphak N. Efficacy and safety of maternal triple-drug ARV regimens: Thai Red Cross PMTCT Program, 2004 to 2010. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: 2011; abstract 742.
8. Jeantils V., Messaouden H., Carbillon L. et al. Pregnancy and a Regimen Containing Raltegravir: a Pilot Study on the Materno Foetal Safety. 53rd ICAAC September 10-13, 2013, Denver CO, Present Abstr H-1463
9. Nobrega I., Travassos A.G., Haguilar T. et al. Use of raltegravir in late-presenting, HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Jun 3. Epub ahead of print
10. Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А., Юрин О.Г., Козырина Н.В., Покровский В.В., Коннов Д.С. Клинические рекомендации по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. М.: ЮНИСЕФ, 2009. 52 с. [http://www.childhiv.ru/doc/rekom\\_170x240\\_print\\_130709.pdf](http://www.childhiv.ru/doc/rekom_170x240_print_130709.pdf)
11. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 28 March 2014. Available from <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
12. Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS Guidelines, Version 7.0, October 2013.
13. de Ruiter A., Mercey D., Anderson J., Chakraborty R., Clayden P., Foster G. et al. British HIV Association and Children's HIV Association. Guidelines for the management of HIV-infection in pregnant women 2008. *HIV Med.* 2008; 9(7): 452–502.
14. Chasela C.S. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2271–2281.

15. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2014. Wilmington: Registry Coordinating Center; 2014. Available from URL: [www.APRegistry.com](http://www.APRegistry.com).
16. Best B., Stek A., Hu C. et al. For the PACTG/IMPAACT P1026S team. High-dose lopinavir and standard-dose emtricitabine pharmacokinetics during pregnancy and postpartum. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: 2008; abstract 629.
17. Conradie F. The safety, efficacy, and steady state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir (ATV/r) once daily given in combination with twice daily AZT/3TC during pregnancy: results of study A1424182. In: 5th IAS Conference. Cape Town, South Africa: 2009; abstract LBPEB06.
18. McIntyre J Addition of short course Combivir (CBV) to single dose Viramune (sdNVP) for the prevention of mother to child transmission (pMTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus. In: 3rd Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro: 2005.
19. Farr S., Ng'ombe T. Addition of 7 days of zidovudine + lamivudine to peripartum single-dose nevirapine effectively reduces nevirapine resistance at 2 and 6 weeks post-partum in HIV-infected mothers. In: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal: 2009.
20. McIntyre J.A., Hopley M., Moodley D., Eklund M., Gray G.E, et al. Efficacy of short-course AZT plus 3TC to reduce nevirapine resistance in the prevention of mother-to-child HIV transmission: a randomized clinical trial. *PLoS Med.* 2009; 6(10): e1000172.
21. Townsend C.L., Cortina-Borja M., Peckham C.S., de Ruiter A., Lyall H., Tookey P.A. et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22(8): 973-981.
22. Hoffman R. Impact of antiretroviral therapy regimen and duration of therapy on risk of mother-to-child HIV transmission in Johannesburg, South Africa. In: 5th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa: 2009.
23. Connor E.M. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N. Engl. J. Med.* 1994; 331(18): 1173-1180.
24. Roland Tubiana Extremely Low Risk of MTCT of HIV in Women Starting HAART before Pregnancy: French Perinatal Cohort, ANRS EPF CO1/11. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: 2011; abstract 735.
25. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. В.В.Покровского.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.-528с.
26. Danel, C., CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in West Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1981-1989.
27. SMART Study Group CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006. 355(22): p. 2283-96.
28. Winston A. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2004; 18(3): 572-574.

29. Nielsen-Saines K Phase III randomized trial of the safety and efficacy of 3 neonatal ARV regimens for prevention of intrapartum HIV-1 transmission: NICHD HPTN 040/PACTG 1043. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: 2011; abstract 124LB.
30. Principles and recommendations on HIV and infant feeding. WHO, 2010 Available from: [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/en/](http://www.who.int/child_adolescent_health/en/)
31. Chasela, C. Both maternal HAART and daily infant nevirapine (NVP) are effective in reducing HIV-1 transmission during breastfeeding in a randomized trial in Malawi: 28 week results of the Breastfeeding, Antiretroviral and Nutrition (BAN) Study. In: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Cape Town, South Africa: 2009; abstract WELBC103.
32. Coovadia H. HPTN: efficacy of extended daily infant NVP through age 6 months compared to 6 weeks for postnatal PMTCT of HIV through breastfeeding. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: 2011; abstract 123LB.
33. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed 8/26/2014
34. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.12.2003 № 606 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ».
35. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed 12/17/2013.
36. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Национальное научное общество инфекционистов. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2012; 6, приложение. 48 с.
37. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г.
38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология»