

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть

« 05 » мая 2008 г.

Регистрационный № 065-06/08

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ
ДЕТЕЙ С ВИЧ/СПИДОМ
(инструкция по применению)**

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

доктор медицинских наук, профессор Ключарева А.А.,

кандидат медицинских наук, доцент Астапов А.А.,

кандидат медицинских наук, доцент Германенко И.Г.,

кандидат медицинских наук Голобородько Н.В.,

кандидат медицинских наук Оскирко А.Н.

Минск 2008

Инструкция разработана и предназначена для использования в лечебно-профилактических учреждениях инфекционистами, педиатрами, неонатологами.

Перечень необходимого оборудования и препаратов: оборудование и расходные материалы для выполнения следующих исследований:

- полимеразная цепная реакция для качественного и количественного определения ВИЧ;
- проточная цитофлюориметрия для определения количества CD4 лимфоцитов;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- антиретровирусные препараты и препараты для профилактики и лечения оппортунистических инфекций.

Показания к применению: ВИЧ-инфекция у детей.

Противопоказания к применению: использование АРВ препаратов и препаратов для профилактики и лечения оппортунистических инфекций проводится согласно инструкции к применению.

Содержание:

1. Диспансерное наблюдение за ВИЧ-экспонированными и ВИЧ-инфицированными детьми

1.1. Диспансерное наблюдение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (ВИЧ-экспонированные дети)

1.2. Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусную терапию

1.3. Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию

2. Антиретровирусная терапия

2.1. Цели АРТ у детей

2.2. Показания к АРТ

2.3. Схемы АРТ первого ряда

2.4. Коррекция доз АРВ препаратов в процессе роста ребенка

2.5. Соблюдение режима лечения (приверженность к АРТ)

2.6. Побочные эффекты АРТ

2.7. Показания к переходу на схему АРТ второго ряда

2.8. Схемы АРТ второго ряда

2.9. Показания к отмене АРТ

3. Лечение и профилактика оппортунистических инфекций

Общие данные об оппортунистических инфекциях

3.1. Неспецифическая профилактика

3.2. Иммунопрофилактика

3.3. Медикаментозная профилактика и лечение

3.3.1. Туберкулез

3.3.2. Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями

3.3.3. Пневмоцистная пневмония (ПЦП)

3.3.4. Бактериальные инфекции, вызванные банальной флорой

3.3.5. Токсоплазмоз

3.3.6. Грибковые инфекции

3.3.6.1. Кандидоз

3.3.7. Вирусные инфекции

3.3.7.1. Цитомегаловирусная инфекция

3.3.7.2. Инфекция, вызванная вирусом варицелла-зостер (ВВЗ-инфекция)

3.3.7.3. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ-инфекция)

Приложения

1. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей до 15 лет (ВОЗ, 2006)

2. Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей (ВОЗ, 2006)

3. Классификация АРВ препаратов

4. Дозировки основных препаратов для антиретровирусной терапии у детей (ВОЗ, 2006)

5. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от матерей с ВИЧ/СПИД

6. Характеристика основных препаратов для антиретровирусной терапии у детей
7. Выявление и лечение побочных эффектов АРВ препаратов
8. Обеспечение приверженности пациентов к лечению

Сокращения

АРВ – антиретровирусный;

АРТ – антиретровирусная терапия;

НИОТ – нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы;

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;

ИП – ингибиторы протеазы;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;

CD4 – сывороточный уровень CD4-позитивных Т-лимфоцитов;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

ЦМВ – цитомегаловирус;

ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония;

ТМП/СМЗ – триметоприм/сульфаметоксазол;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

CDC – Centers for Disease Control and Prevention;

FDA – Food and Drug Administration.

Введение

Лечение ВИЧ-инфекции. Пациенты с ВИЧ-инфекцией получают этиотропное лечение, которое включает АРТ, терапию оппортунистических инфекций и опухолей. Кроме того, необходимо обеспечить правильное питание, проводится вакцинация и пассивная иммунотерапия, лечение неврологических и психических проявлений, лечение других осложнений ВИЧ-инфекции, паллиативное лечение и купирование боли.

Стратегия лечения детей с ВИЧ/СПИД основана на следующих принципах:

- лечение детей с ВИЧ/СПИД должно быть доступным и проводиться в рамках комплексной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям, которая включает профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку, диспансерное наблюдение за ВИЧ-экспонированными детьми до уточнения их ВИЧ-статуса, диспансерное наблюдение и лечение ВИЧ-инфицированных детей;

- наблюдение и лечение детей должно проводиться многопрофильной командой специалистов (педиатры, инфекционисты и врачи других специальностей, психологи, социальные работники) в сотрудничестве с лицами, осуществляющими уход за ребенком, и волонтерами, работающими по проблеме ВИЧ/СПИД;

- наблюдение и лечение детей с ВИЧ/СПИД должно проводиться в соответствии с данным протоколом и регламентирующими документами Министерства здравоохранения (приказы МЗ РБ №147 от 05.09.03, №61-А 06.02.04, №132 от 17.03.04 и другие);

- организация оказания медицинской помощи ВИЧ-экспонированным/инфицированным детям основана на преемственности медицинской службы. Антенатальная профилактика ВИЧ-инфекции у беременной проводится акушерами-гинекологами при консультативной помощи врача-инфекциониста, после родов АРВ профилактика осуществляется неонатологами, далее – наблюдение за ВИЧ-экспонированными детьми проводят педиатры по месту жительства, а при диагностике ВИЧ-инфекции у ребенка – врач-инфекционист поликлиники или участковый педиатр.

- качественные антиретровирусные (АРВ) препараты и препараты для лечения оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ/СПИД должны быть доступны постоянно и в достаточном количестве.

О данном протоколе. Протокол регламентирует вопросы проведения АРТ и терапии оппортунистических инфекций у детей в возрасте от 0 до 14 лет включительно (подростки 15-18 лет получают лечение по протоколам взрослых).

Протокол составлен на основе рекомендаций ВОЗ (Предоставление помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Протоколы ВОЗ для стран СНГ. Версия 1, 2006 г., доступны на <http://www.euro.who.int/aids>) с учетом особенностей национальной системы здравоохранения Беларуси. Кроме того, при составлении протокола использованы следующие рекомендации: 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, February 28, 2008. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, UMDNJ, HRSA, NIH (доступны на <http://aidsinfo.nih.gov/>); 2) Treating Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and Infected Children. Recommendations from CDC, the National

Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. Prepared by Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. MMWR. Recommendations and Reports. December 3, 2004 / 53(RR14);1-63.; 3) USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. November 28, 2001 (доступны на <http://aidsinfo.nih.gov/>); 4) Клінічний протокол антиретровірусної терапії та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 182 наказом МОЗ України від 13.04.2007.

1. Диспансерное наблюдение за ВИЧ-экспонированными и ВИЧ-инфицированными детьми

1.1. Диспансерное наблюдение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (ВИЧ-экспонированные дети)

Ребенок, рожденный ВИЧ-инфицированной женщиной, подлежит регистрации в соответствии с кодом R75 «Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ]. (Неокончателный тест на ВИЧ, выявленный у детей)» МКБ, ВОЗ, 1995. В том случае, если ребенок, рожденный ВИЧ-инфицированной женщиной, не обследован на ВИЧ лабораторными методами, он регистрируется в соответствии с кодом вышеуказанной классификации Z20.6 «Контакт с больным и возможность заражения вирусом иммунодефицита человека». В обоих случаях выставляется диагноз «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции»

1.1.1. Кратность и содержание диспансерного осмотра

Диспансерное наблюдение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями проводится врачом-педиатром детской поликлиники (врачом общей практики). Кратность осмотров такая же, как у здоровых детей: 10 дней, 20 дней, 1 мес., затем ежемесячно в течение первого года жизни; на втором году – каждые 3 мес. (12 мес., 15 мес., 18 мес).

Содержание планового медицинского осмотра педиатром:

- оценка динамики роста, веса (физического развития) по центильным шкалам, окружности головы и окружности груди;
- оценка нервно-психического развития;

- диагностика основных заболеваний, при необходимости – подбор терапии;
- учет перенесенных заболеваний;
- оценка неспецифических симптомов и состояний, которые могут быть обусловлены ВИЧ-инфекцией (задержка физического и нервно-психического развития, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, кандидоз полости рта, анемия, тромбоцитопения и др.);
- проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (после окончания антиретровирусной профилактики);
- вакцинация в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (с учетом особенностей вакцинации ВИЧ-экспонированных детей);
- консультирование по вопросам вскармливания, ухода, необходимости лабораторных и инструментальных исследований.

1.1.2. Осмотры узкими специалистами

Осмотр невролога – в 3 мес., далее каждые 6 мес. до снятия с учета; по показаниям, после консультации невролога – ЭЭГ, УЗИ головного мозга, КТ головного мозга.

Осмотр хирурга – в 3 мес., 12 мес., далее – по показаниям.

Осмотр офтальмолога (+ глазное дно) – в 3 мес., 12 мес., далее – по показаниям.

1.1.3. Виды и сроки лабораторных и инструментальных исследований:

- общий анализ крови (+тромбоциты) в 1 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес., 12 мес., 18 мес.);
- биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, тимоловая проба, протеинограмма, сывороточное железо, глюкоза) (в 2 мес., 4 мес., 6 мес., 12 мес., 18 мес.);
- общий анализ мочи в 1 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес., 12 мес., 18 мес.;
- УЗИ органов брюшной полости в 6 мес. и 18 мес.;
- ЭКГ в возрасте от 3 до 6 мес., далее каждые 6 мес. до снятия с учета, по показаниям - УЗИ сердца;
- обследование на внутриутробные инфекции: IgM, IgG к ЦМВ, IgM, IgG к T.gondii, IgM, IgG к ВПГ I и II типа – по показаниям;
- анти-HCV, HBsAg – по показаниям;
- **Специальные лабораторные исследования:**
 - качественное определение ДНК ВИЧ методом ПЦР в 2 мес. и 4 мес.;
 - определение антител к ВИЧ в ИФА\ИБ в возрасте 9 мес., 12 мес., 18 мес.

В таблице 1 представлен график лабораторных и инструментальных исследований у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами.

Таблица 1.1. Виды и сроки лабораторных и инструментальных исследований у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями

Виды исследований	Месяцы жизни							
	1	2	3	4	6	9	12	18
Общий анализ крови	+		+		+	+	+	+
Общий анализ мочи	+		+		+	+	+	+
Биохимический анализ крови		+		+	+		+	+
УЗИ ОБП					+			+
ЭКГ			+			+		+
ИФА ВИЧ					+		+	+
ПЦР ДНК ВИЧ		+		+				

1.1.4. Длительность диспансерного наблюдения

Несмотря на то, что современные методы диагностики ВИЧ-инфекции позволяют достоверно исключить ее в ранние сроки жизни ребенка, окончательное решение об отсутствии ВИЧ-инфекции может быть принято **только на основании отрицательных результатов определения антител к ВИЧ.** Ребенок может быть снят с учета при отсутствии ВИЧ-инфекции в возрасте не менее 18 месяцев. При выявлении ВИЧ-инфекции у ребенка он остается на учете пожизненно.

1.1.5. Снятие с диспансерного учета

Снятие с диспансерного учета ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной женщиной, осуществляется при отсутствии клинико-лабораторных признаков ВИЧ-инфекции на основании совокупности следующих данных:

- возраст ребенка > 18 месяцев;
- получены отрицательные результаты исследования на антитела к ВИЧ методом ИФА (минимум 2 раза с интервалом не менее 1 месяца);
- нет клинических проявлений СПИД-индикаторных заболеваний

Если клинико-лабораторные данные отвечают всем требованиям, необходимым для снятия с учета по перинатальному контакту, то дальнейшее наблюдение ребенка осуществляется амбулаторно-поликлинической сетью на общих основаниях.

1.2. Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусную терапию

Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей проводится врачом-инфекционистом по месту жительства (при отсутствии инфекциониста – педиатром или врачом общей практики).

1.2.1. Дети в асимптомной и малосимптомной стадиях (клинические стадии 1 и 2 – см. приложение 1)

Частота осмотра – 1 раз в 6 месяцев

Содержание планового осмотра:

- оценка динамики роста, веса (физического развития) по центильным шкалам, окружности головы и окружности груди (детям до 2-х лет);
- оценка нервно-психического развития;
- учет перенесенных заболеваний;
- выявление признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции, решение вопроса необходимости антиретровирусной терапии;
- диагностика основных заболеваний, при необходимости – подбор терапии;
- профилактика оппортунистических инфекций;
- вакцинация в соответствии с календарем профилактических прививок (с учетом особенностей вакцинации ВИЧ-инфицированных детей);
- рекомендации по кормлению и, при необходимости, по уходу.
- лабораторные и инструментальные исследования;

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови (+тромбоциты) – каждые 6 мес.;

- общий анализ мочи - каждые 6 мес.;
- биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, СРБ, протеинограмма, глюкоза - каждые 6 мес.;
- иммунограмма (CD4, CD8 - лимфоциты – абсолютное и % содержание, CD4/CD8) - каждые 6 мес.;
- вирусная нагрузка - каждые 6 мес.;
- реакция Манту - 1 раз в год;
- IgM, IgG к ЦМВ, IgM, IgG к T.gondii, IgM, IgG к ВПГ I и II типа – по показаниям;

Инструментальные исследования:

- ЭКГ – 1 раз в год, по показаниям чаще; УЗИ сердца – по показаниям
- УЗИ органов брюшной полости - по показаниям, не реже 1 раза в год.

Осмотры узкими специалистами:

Осмотр невролога – по показаниям, не реже 1 раза в год; ЭЭГ, УЗИ/КТ головного мозга – по показаниям, после консультации невролога;

Осмотр офтальмолога (+ глазное дно) – по показаниям, не реже 1 раза в год

1.2.2. Дети с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции
(клинические стадии 3 и 4 – см. приложение 1)

Частота осмотра – не реже 1 раза в 3 месяца

Содержание планового осмотра:

- оценка динамики роста, веса (физического развития) по центильным шкалам, окружности головы (детям до 2-х лет) и окружности груди;

- оценка нервно-психического развития;
- учет перенесенных заболеваний;
- выявление симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции, решение вопроса необходимости антиретровирусной терапии;
- диагностика основных заболеваний, при необходимости – подбор терапии;
- профилактика оппортунистических инфекций;
- вакцинация в соответствии с календарем профилактических прививок с учетом особенностей вакцинации ВИЧ-инфицированных детей;
- рекомендации по кормлению и, при необходимости, по уходу;
- лабораторные и инструментальные исследования;

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови (+тромбоциты) – каждые 3 мес.;
- общий анализ мочи - каждые 3 мес.;
- биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, СРБ, протеинограмма, глюкоза - каждые 3 мес.;
- иммунограмма (CD4, CD8 - лимфоциты – абсолютное и % содержание, CD4/CD8) - каждые 3 мес.;
- вирусная нагрузка - каждые 3 мес.;
- реакция Манту - 1 раз в 6 месяцев;
- IgM, IgG к ЦМВ, IgM, IgG к T.gondii, IgM, IgG к ВПГ I и II типа – по показаниям;

Инструментальные исследования:

- ЭКГ – 1 раз в год, по показаниям чаще; УЗИ сердца – по показаниям

- УЗИ органов брюшной полости - по показаниям, не реже 1 раза в год.

Осмотры узкими специалистами:

Осмотр невролога – каждые 6 мес.; ЭЭГ, УЗИ/КТ головного мозга – по показаниям, после консультации невролога;

Осмотр офтальмолога (+ глазное дно) – каждые 6 мес.

1.3. Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию

Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), проводится врачом-инфекционистом по месту жительства (при отсутствии инфекциониста – педиатром или врачом общей практики)

Цель диспансерного наблюдения – мониторинг эффективности терапии и своевременное выявление возможных побочных эффектов

Частота осмотра – 1-й осмотр проводится через 2 нед. после начала АРТ, 2-й осмотр – через месяц после первого осмотра, последующие осмотры – каждые 3 месяца, если нет потребности в более частых осмотрах.

Содержание осмотра:

- оценка динамики роста, веса (физического развития) по центильным шкалам, окружности головы (детям до 2-х лет) и окружности груди;
- оценка нервно-психического развития;
- учет перенесенных заболеваний;
- выявление симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции;
- профилактика оппортунистических инфекций, пересчет доз получаемых препаратов (в соответствии с прибавкой веса, роста);
- выявление возможных побочных эффектов антиретровирусных препаратов;
- оценка эффективности проводимой антиретровирусной терапии;
- пересчет доз антиретровирусных препаратов (в соответствии с прибавкой веса, роста);
- контроль и оценка уровня приверженности к лечению

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови (+тромбоциты) – каждые 3 мес.;
- общий анализ мочи - каждые 3 мес.;
- биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, мочевины, креатинин, СРБ, протеинограмма, глюкоза, амилаза, ЛПВП, ЛПНП, холестерин - каждые 3 мес.; если схема содержит неврирапин, то активность АЛТ и АСТ определяют через 2,4,8,12,16 недель от начала терапии, затем каждые 3 мес; лактат – по показаниям.
- иммунограмма (CD4, CD8 - лимфоциты – абсолютное и % содержание, CD4/CD8) - каждые 3 мес.;
- вирусная нагрузка - каждые 3 мес., после восстановления иммунитета – каждые 6 мес.;
- реакция Манту - 1 раз в год;

Инструментальные исследования:

- ЭКГ – 1 раз в год, по показаниям чаще
- УЗИ органов брюшной полости - по показаниям, не реже 1 раза в год.

Осмотры узкими специалистами:

Осмотр невролога – каждые 6 мес.; ЭЭГ, УЗИ/КТ головного мозга – по показаниям, после консультации невролога;

Осмотр офтальмолога (+ глазное дно) – каждые 6 мес.

2. Антиретровирусная терапия (АРТ)

2.1. Цели АРТ у детей

Проведение АРТ у ВИЧ-инфицированного ребенка обеспечивает максимальное и длительное подавление вируса, на фоне чего происходит восстановление и сохранение иммунитета. Все это ведет к снижению связанной с ВИЧ заболеваемости, продлению жизни ребенка и улучшению качества его жизни.

Эффективность АРТ у детей сравнима с эффективностью у взрослых.

Проблемы, связанные с лечением ВИЧ-инфекции у детей:

- возможность развития лекарственной устойчивости, обусловленной профилактическим применением зидовудина и невирапина, а также других АРВ-препаратов во время беременности;
- различия иммунологических маркеров в различных возрастных группах, важность определения процентного содержания CD4 лимфоцитов у детей;
- быстрое прогрессирование заболевания у детей первого года жизни;
- высокая вирусная нагрузка у детей первого года жизни;
- возрастные особенности фармакокинетики лекарственных средств;
- трудность длительного сохранения приверженности комбинированной терапии;
- трудности приема препарата во время, в которое ребенок спит или находится в школе;
- нежелание детей и подростков принимать лекарства.

2.2. Показания к АРТ

Показания к назначению АРТ у детей определяются на основании оценки двух показателей: клинического состояния ребенка (клиническая стадия – см. приложение 1) и выраженности иммунодефицита (иммунологическая стадия – см. приложение 2).

Критерии для начала АРТ у детей приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Критерии для начала АРТ у детей (ВОЗ, 2006)

Клиническая стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2006)	Рекомендации по лечению в зависимости от возраста	
	<12 месяцев	≥12 месяцев
1	Лечить всех*	В зависимости от содержания CD4 лимфоцитов
2	Лечить всех*	В зависимости от содержания CD4 лимфоцитов
3	Лечить всех	
4	Лечить всех	

**В некоторых случаях возможен индивидуальный подход к старту терапии при условии хорошего диспансерного наблюдения за больным*

Примечания:

До начала АРТ необходимо купировать обострение оппортунистических инфекций.

У детей с легочной формой ТБ начало АРТ зависит от противотуберкулезной терапии.

Клинические критерии для начала АРТ у детей

Клинические критерии являются определяющими при определении показаний к АРТ у детей (см. таблицу 2.1).

АРТ следует начать при наличии у ребенка клинической симптоматики, соответствующей 3-ей и 4-ой клиническим стадиям по классификации ВОЗ. В данном случае лечение назначается независимо от содержания CD4 лимфоцитов и ВН у ребенка.

Наличие у ребенка старше года 1-ой или 2-ой клинических стадий по ВОЗ требует дополнительного иммунологического обследования с определением содержания CD4 лимфоцитов, и на основании степени их снижения следует делать заключение о необходимости назначения АРТ.

У детей первого года жизни АРТ должна быть начата уже при появлении любой связанной с ВИЧ клинической симптоматики (как считают европейские эксперты), поскольку темпы прогрессирования заболевания в данной возрастной группе значительно выше, чем у старших детей, лабораторный мониторинг не всегда позволяет вовремя выявить начавшееся прогрессирование, и в итоге у детей первого года жизни высок риск смерти от быстро развившегося СПИДа.

Иммунологические критерии для начала АРТ у детей

Иммунологические маркеры играют вспомогательную роль и должны использоваться в сочетании с клиническими показаниями (см. таблицу 2.1).

Пороговые уровни CD4 лимфоцитов, определяющие степень иммунодефицита (иммунологическую стадию), приведены в приложении 2. У детей до 5 лет более точным маркером служит доля лимфоцитов CD4 (%), а у детей старше 5 лет – абсолютное число лимфоцитов CD4. Если долю лимфоцитов CD4 определить нельзя, можно исходить из абсолютного числа лимфоцитов CD4. Оценка иммунологической стадии требует учета возраста ребенка, поскольку у младших детей иммунодефицит констатируется при более высоких значениях CD4 лимфоцитов, чем у старших.

Показанием к АРТ является наличие тяжелого иммунодефицита у ребенка (таблица 2.2), при его констатации АРТ нужно начинать независимо от клинической стадии.

Таблица 2.2. Иммунологические критерии для начала АРТ у детей (ВОЗ, 2006)

Иммунологический показатель	Пороговые значения CD4-лимфоцитов в зависимости от возраста, при которых показано назначение АРТ			
	≤11 мес	12 – 35 мес	36 – 59 мес	≥5 лет
Доля CD4-лимфоцитов плазмы (%)	≤ 25	≤ 20	≤ 15	≤ 15
Абсолютное число CD4-лимфоцитов плазмы (клеток/мкл)	≤1500	≤750	≤350	≤ 200

Не следует допускать продолжения снижения CD4 лимфоцитов ниже границы тяжелого иммунодефицита, поскольку при его развитии резко повышается риск развития СПИД-ассоциированных заболеваний и связанной с ними смертности.

Если у ребенка туберкулез, то по уровню лимфоцитов CD4 и клиническому статусу нужно решить, следует ли АРТ начинать немедленно или ее можно отложить (см. протокол обследования и лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом).

Роль вирусологических показателей

Вирусологические показатели (вирусная нагрузка, ВН) не констатируют стадию ВИЧ-инфекции (как иммунологические и клинические данные), поскольку не отражают состояние организма (сохранность его иммунитета), а говорят только об активности репликации вируса. И если у подростков и взрослых значения ВН могут быть использованы для прогнозирования риска развития иммунодефицита в будущем, то у детей, особенно у детей первого года жизни, это делать трудно из-за постоянно очень высокой ВН.

Тем не менее, ВН следует определять до начала АРТ, поскольку это объективный и ранний показатель ответа на лечение. Ведь целью АРТ

является снижение ВН до неопределяемого уровня, при котором репликация вируса прекращается и снижается вероятность развития устойчивости к применяемой схеме АРТ.

Дополнительные инструменты

При принятии решения о начале АРТ может помочь оценка риска прогрессирования ВИЧ-инфекции у ребенка до стадии СПИДа и смерти в течение года, который можно рассчитать, исходя из возраста ребенка, доли или числа CD4 лимфоцитов и ВН, с помощью специального калькулятора на сайте <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/>.

2.3. Схемы АРТ первого ряда

Выбор схемы АРТ первого ряда у детей строится по тем же принципам, что и у взрослых, но дополнительно необходимо учитывать:

- возраст ребенка;
- пригодность лекарственных форм для детей;
- побочные эффекты;
- возможности выбора препаратов в будущем;
- ожидаемую приверженность лечению;
- сопутствующие заболевания и состояния (инфекции, нарушения питания, метаболические нарушения);
- возможность наступления беременности у девочек-подростков;
- возможные лекарственные взаимодействия.

Схемы АРТ первого ряда у детей приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Схемы АРТ первого ряда у детей (ВОЗ, 2006) *

дети	схема
младше 3 лет (или с массой тела <10 кг)	[2 НИОТ + 1 ННИОТ]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + 3ТС (ламивудин) + NVP (невирапин)
старше 3 лет	[2 НИОТ + 1 ННИОТ]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + 3ТС (ламивудин) + EFV (эфавиренц)

Примечания:

* дозировки препаратов, используемых в схемах АРТ, приведены в приложениях 4 и 5

В клинических исследованиях максимальную эффективность продемонстрировали схемы АРТ, основанные на препаратах класса ННИОТ – [2 НИОТ + 1 ННИОТ] и основанные на препаратах класса ИП – [2 НИОТ + 1 ИП]. Схемы, содержащие три препарата класса НИОТ – [3 НИОТ], могут иметь меньшую вирусологическую эффективность при лечении пациентов с изначально высокой вирусной нагрузкой (что частое явление у детей).

Схемы АРТ первого ряда, используемые при особых обстоятельствах, приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4. Схемы АРТ первого ряда, используемые при особых обстоятельствах (ВОЗ, 2006, с изменениями) *

дети	схема
с выраженной анемией **	[2 НИОТ + 1 ННИОТ]: ABC (абакавир) + 3ТС (ламивудин) + NVP (невирапин) или EFV (эфавиренц) ***
матери которых получили невирапин для ППМР ****	[2 НИОТ + 1 ИП]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + 3ТС (ламивудин) + NFV (нельфинавир) или LPV/r (лопинавир/ритонавир)
больные туберкулезом *****	дети старше 3 лет – основная схема; дети младше 3 лет – [3 НИОТ] *****: AZT (зидовудин) + ABC (абакавир) + 3ТС (ламивудин)
девочки постпубертатного возраста, ведущие половую жизнь без надежной контрацепции, или в первые 8 недель беременности *****	[2 НИОТ + 1 ИП]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + 3ТС (ламивудин) + NFV (нельфинавир) или LPV/r (лопинавир/ритонавир) или [3 НИОТ]: AZT (зидовудин) + ABC (абакавир) + 3ТС (ламивудин)

Примечания:

** дозировки препаратов, используемых в схемах АРТ, приведены в приложениях 4 и 5*

*** критерии выраженной анемии у детей: для ребенка от 6 месяцев до 6 лет – Hb <70 г/л; для ребенка 7–12 лет – Hb <80 г/л; для ребенка старше 12 лет или подростка – Hb <90 г/л (гематокрит <30%).*

**** у детей младше 3 лет (или с массой тела <10 кг) используется NVP (невирарин), у детей старше 3 лет используется EFV (эфавиренц)*

***** имеется высокий риск развития резистентности к неvirарину при его однократном приеме для ППМР*

****** смотри протокол обследования и лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом*

****** поскольку NVP (невирарин) нежелателен из-за возможности потенциации побочных эффектов при совместном применении с противотуберкулезными препаратами, а препараты класса ИП нежелательны из-за наличия лекарственных взаимодействий с рифампицином*

****** EFV (эфавиренц) противопоказан из-за возможного тератогенного действия при приеме в первые 8 недель беременности (на фоне приема EFV показано строгое использование барьерных контрацептивов – презервативы); NVP (невирарин) противопоказан из-за риска развития гепатотоксичности на фоне беременности при CD4 >250 клеток/мкл*

Если мать ребенка получает АРТ и кормит грудью, невзирая на противопоказания к грудному вскармливанию, то некоторые АРВ-препараты (невирарин, зидовудин, ламивудин) проникают в грудное молоко, однако их концентрация и количество, которое ребенок получает с грудным молоком, не достигают терапевтического уровня. Поэтому если у находящегося на грудном вскармливании ребенка имеются показания к АРТ, ему нужно назначить АРВ-препараты в стандартных детских дозах независимо от того, получает мать АРТ или нет.

2.4. Коррекция доз АРВ препаратов в процессе роста ребенка

Раз в три месяца (при каждом осмотре ребенка) дозы АРВ-препаратов необходимо проверять и *пересматривать в соответствии с массой тела ребенка*, чтобы обеспечить достаточную концентрацию препаратов в крови и избежать развития лекарственной устойчивости.

Дозировки препаратов, используемых в схемах АРТ, приведены в приложениях 4 и 5. Дозы подсчитывают в миллиграммах на килограмм массы тела или в миллиграммах на квадратный метр площади поверхности тела. Важное значение имеет стандартизация доз; это позволяет персоналу, не имеющему специальной подготовки, проверить правильность дозы и/или дать ребенку соответствующую дозу препарата.

Целесообразна клиническая практика округления доз в большую сторону (при такой тактике родителям легче дать ребенку нужную дозу). Лучше превысить дозу в пределах 10%, поскольку ребенок быстро растет.

2.5. Соблюдение режима лечения (приверженность к АРТ)

Соблюдение режима лечения (приверженность к АРТ) – решающее условие достижения клинической, иммунологической и вирусологической эффективности АРТ. И наоборот, недостаточная приверженность пациента – основной фактор развития неэффективности АРТ.

Ребенок должен принимать не менее 95% предписанных доз препаратов, иначе резко повышается риск развития резистентности ВИЧ к принимаемым препаратам. При развитии резистентности потребуются смена схемы АРТ. И поскольку число имеющихся препаратов и возможных их комбинаций ограничено, то, по сути, соблюдение пациентом (лицом, ухаживающим за ребенком) приверженности к лечению определяет возможную длительность проведения эффективной АРТ, то есть продолжительность жизни ребенка.

Объективно оценить уровень приверженности пациента к лечению достаточно сложно. Методы оценки приверженности, которые являются простыми (не требуют дополнительного оборудования) и ранними

(позволяют выявить проблемы с приверженностью еще до развития неэффективности АРТ), следующие:

- в беседе с пациентом по его собственной самооценке;
- по дневнику приема препаратов, где пациент или ежедневно отмечает принятые дозы, или отмечает пропуски приема препаратов;
- по тому, насколько пациент правильно и непутанно рассказывает о последовательности и деталях приема препаратов, насколько легко пациент узнает «свою» таблетку из нескольких похожих (pill identification test, PIT);
- по тому, остаются ли «лишние» таблетки тогда, когда они уже должны были закончиться (можно рассчитать уровень приверженности в процентах по формуле: $(A - B) / A \times 100\%$, где: А – количество таблеток, которые необходимо принять за 4 недели; В – количество реально принятых за 4 недели таблеток).

В приложении 7 обозначены стратегии повышения приверженности, а также приведены сложности в обеспечении приверженности к АРТ и пути их преодоления.

2.6. Побочные эффекты АРТ

Некоторые пациенты опасаются начинать АРТ из-за боязни развития побочных эффектов, а некоторые – бросают прием препаратов уже в первые месяцы приема в связи с развитием не представляющих опасности преходящих побочных эффектов препаратов. Задача врача – знать о побочных эффектах, мониторировать их возможное развитие, а при их возникновении – эффективно с ними справляться.

В начале приема АРВ препаратов практически все они могут оказывать преходящие побочные действия: тошноту, рвоту, диарею, которые

купируются самопроизвольно или при назначении симптоматического лечения. При возникновении даже невыраженных и преходящих побочных эффектов пациентам требуется психологическая поддержка, необходимо подробно разъяснить лицам, ухаживающим за ребенком, и самому ребенку причины побочных эффектов и простейшие способы помощи при их развитии.

Развитие выраженных побочных эффектов и их длительное сохранение (в течение 4–6 недель), а также развитие потенциально жизнеугрожающих побочных эффектов обычно требует замены АРВ препарата на не обладающий данным побочным эффектом (или обладающий в меньшей степени) аналог без изменения всей схемы терапии.

Подробные данные о мониторинге развития побочных эффектов АРВ препаратов и тактике при их возникновении приведены в приложении 6.

2.7. Показания к переходу на схему АРТ второго ряда

Переход к использованию схемы второго ряда следует проводить при развитии неэффективности схемы АРТ первого ряда, определяемой на фоне адекватной приверженности пациента к лечению (соблюдении режима лечения) и не ранее чем через 24 недели от начала терапии.

Наиболее частые причины неэффективности лечения – это недостаточная приверженность к лечению, прием АРВ-препаратов в неадекватных дозировках, проблемы с фармакокинетикой (в первую очередь лекарственные взаимодействия препаратов).

Неэффективность используемой схемы АРТ констатируется на основании клинических, иммунологических и/или вирусологических критериев.

Иммунологические критерии

- доля CD4 лимфоцитов после повышения, зарегистрированного на фоне проводимой АРТ, возвращается к уровню, зарегистрированному до начала АРТ, или опускается ниже его;
- доля CD4 лимфоцитов падает более чем на 30% от максимальной, зарегистрированной через 6 месяцев и более от начала АРТ.

Клинические критерии

- появление или рецидив заболеваний, относящихся к 3-ей или 4-ой клинической стадии (Приложение 1), через 24 недели лечения по схеме первого ряда или позднее;
- замедление или остановка физического развития ребенка (при том, что в начале АРТ отмечалась положительная динамика), несмотря на достаточное питание и отсутствие других причин;
- нарушение психомоторного развития (два или более из следующих симптомов: нарушение роста головного мозга, нарушение когнитивных функций; клинически выраженные двигательные нарушения);
- появление новых оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований, рецидив упорного кандидозного стоматита либо кандидозного эзофагита.

Клиническое прогрессирование болезни нужно дифференцировать с обострением оппортунистических инфекций при развитии синдрома восстановления иммунитета (СВИ).

Вирусологические критерии

Основная цель лечения – снизить ВН до неопределяемого уровня (<500 копий в 1 мл и менее) и поддерживать ее на этом уровне как можно дольше. И, конечно, вирусологические критерии неэффективности лечения являются самыми прямыми и наиболее ранними: неэффективность АРВ-препаратов в подавлении вируса изначально ведет к повышению вирусной нагрузки, и лишь затем происходит снижение иммунитета и появление клинических признаков иммунодефицита.

Оптимально после начала АРТ регистрировать снижение ВН более чем в 10 раз ($1,0 \log_{10}$) через 8-12 недель, достигнуть неопределяемой вирусной нагрузки через 4-6 месяцев АРТ и сохранять этот статус в течение всего времени терапии.

Вместе с тем, возможности интерпретации вирусологических данных у детей в настоящее время не полностью понятны. Так, у многих детей на фоне лечения ВН остается на уровне от 1 000 до 50 000 копий в 1 мл, но при этом достигаются отличные клинические результаты и сохраняются высокие показатели CD4 лимфоцитов. Поскольку пока невозможно определить, при каких пороговых значениях ВН у детей следует переходить на схемы второго ряда, это решение нужно принимать при наличии клинических и иммунологических критериев неэффективности терапии.

Возможными вирусологическими критериями неэффективности АРТ у детей являются повторное появление определяемого уровня РНК ВИЧ у детей, ранее имевших неопределяемый уровень ВН, или повторное повышение уровня РНК ВИЧ у детей, развивших весомый ответ по снижению ВН (повышение ВН более чем в 3 раза ($>0,5 \log_{10}$) у детей старше 2 лет и более чем в 5 раз ($>0,7 \log_{10}$) у детей младше 2 лет).

Делать выводы о неэффективности первой схемы терапии можно **не раньше чем через 24 недели лечения.**

Переход на схему АРТ второго ряда при констатации неэффективности текущей схемы АРТ может быть проведен **только при уверенности в достаточной приверженности пациента к лечению!** Если имеется низкая приверженность к текущей схеме АРТ, то нет смысла в назначении новых АРВ-препаратов – вероятная приверженность к их приему будет также низка.

2.8. Схемы АРТ второго ряда

Чтобы повысить вероятность успеха и сократить риск перекрестной устойчивости, схема второго ряда должна включать не менее трех новых препаратов, хотя бы один из которых должен принадлежать к новому классу. Основу схемы должны составлять препараты, сохраняющие активность в отношении штамма ВИЧ, которым инфицирован ребенок.

Схему, основанную на ННИОТ [2 НИОТ + 1 ННИОТ], следует заменить на схему, основанную на ИП [2 НИОТ + 1 ИП]. Учитывая наличие перекрестной резистентности препаратов ННИОТ внутри класса, при констатации неэффективности основанного на ННИОТ режима АРТ, другие препараты ННИОТ в новом режиме не используют. Препараты НИОТ, имеющие ограниченную перекрестную резистентность внутри класса, должны быть заменены на другие препараты НИОТ.

Схему, основанную на ИП [2 НИОТ + 1 ИП], следует заменить на схему, основанную на ННИОТ [2 НИОТ + 1 ННИОТ], или на схему, основанную на ИП, имеющим более высокий порог резистентности, чем ИП, использовавшийся в схеме первого ряда. Возможность замены одного ИП на

другой обусловлена тем, что резистентность к ИП не всегда является перекрестной, и препараты с более высоким порогом резистентности (числом мутаций, требующихся для развития резистентности) могут быть назначены.

Схему, основанную на трех НИОТ [3 НИОТ], следует заменить на схему, включающую ННИОТ и ИП [1 НИОТ+ 1 ННИОТ+1 ИП].

Таблица 2.5. Схемы АРТ второго ряда (ВОЗ, 2006, с изменениями) *

Неэффективная схема первого ряда	Предпочтительная схема второго ряда	
[2 НИОТ + 1 ННИОТ]	[2 НИОТ ** + 1 ИП]	
AZT + 3TC + NVP (EFV)	ddI + ABC	LPV/r или SQV/r **** или NFV
d4T + 3TC + NVP (EFV)		
ABC + 3TC + NVP (EFV)	ddI + AZT	
[2 НИОТ + 1 ИП]	[2 НИОТ ** + 1 ННИОТ]	
AZT + 3TC + LPV/r (NFV)	ddI + ABC	EFV *** или NVP
d4T + 3TC + LPV/r (NFV)		
ABC + 3TC + LPV/r (NFV)	ddI + AZT	
[3 НИОТ]	[1 НИОТ ** + 1 ННИОТ + 1 ИП]	
AZT + 3TC + ABC	ddI + EFV *** или ddI + NVP	LPV/r или SQV/r **** или NFV
d4T + 3TC + ABC		

Примечания:

* дозировки препаратов, используемых в схемах АРТ, приведены в приложениях 4 и 5

** из-за высокого риска быстрого развития резистентности 3TC (ламивудин) в схему второго ряда не включают

*** у детей младше 3 лет (или с массой тела <10 кг) используется NVP (невирарин), у детей старше 3 лет используется EFV (эфавиренц)

**** SQV/r (саквинавир/ ритонавир) не используется у детей с массой тела <25 кг

При констатации неэффективности схемы второго ряда последующую смену схемы АРТ провести эмпирически сложно, следует проводить определение резистентности ВИЧ к АРВ-препаратам и руководствоваться полученными данными.

2.9. Показания к отмене АРТ

Существуют клинические и социальные показания к отмене проводимой АРТ.

При развитии тяжелых/ угрожающих жизни побочных эффектов следует временно отменить АРТ по клиническим показаниям. К проведению

АРТ следует вернуться после купирования проявления побочного эффекта, при этом тот АРВ препарат, который предположительно вызвал данный побочный эффект, не следует назначать больше никогда, а перейти к схеме АРТ с другим препаратом/ препаратами.

Социальные показания к полной отмене АРТ предполагают невозможность обеспечения приверженности к лечению – обозначены ситуации, говорящие о том, что лечение ребенка не проводится должным образом, и организовать его качественное проведение не представляется возможным – это: если пациент (лицо, ухаживающее за ребенком) не приходит на осмотры (пропущено более трех плановых осмотров); если патронажная сестра сообщает, что осуществляющее уход лицо не соблюдает режим АРТ ребенка, а других лиц, способных полностью взять на себя уход за ребенком (например, бабушек или дедушек) в семье ребенка нет. В детской практике неназначение или отмена проведения АРТ по социальным показаниям должны быть исключением.

3. Лечение и профилактика оппортунистических инфекций

3.4. Общие данные об оппортунистических инфекциях

Поражения различных органов и систем у ВИЧ-инфицированных могут вызывать:

- обычные патогены (такие же, как и у пациентов, неинфицированных ВИЧ);
- непосредственно ВИЧ (например, проявления острого ретровирусного синдрома, СПИД-деменция, нейропатии, в ряде случаев липодистрофия, а также все проявления конституционального синдрома – длительные немотивированные понос, лихорадка, ночные потоотделения и потеря массы тела);
- возбудители оппортунистических инфекций;
- опухолевые поражения (первичные или метастатические);
- лекарственные препараты – токсическое воздействие, аллергия или идиосинкразия (включая связанные с АРТ синдром липодистрофии, нефро- и гепатотоксичность).

Оппортунистические инфекции (от лат. «opportunus» – выгодный, удобный) – это инфекции, манифестно проявляющие себя в особых, благоприятных для своего развития условиях, например, в условиях Т-клеточного иммунодефицита, развивающегося при ВИЧ-инфекции. Большинство возбудителей оппортунистических инфекций являются условно-патогенными.

Характерна корреляция возникновения определенных оппортунистических инфекций с уровнем клеточного иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Те оппортунистические инфекции,

которые сопровождают стадию СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов (количество CD4 лимфоцитов <15%, или <200 клеток/мкл у детей 6 лет и старше), называют СПИД-ассоциируемыми, или СПИД-индикаторными.

Но и при менее глубоком иммунодефиците появляются инфекционные поражения – обычно неспецифические бактериальные, вирусные и грибковые инфекции барьерных органов (респираторный тракт, кожа и слизистые, мочевые пути), которые, однако, могут иметь более тяжелое течение и протекать с осложнениями, склонны к рецидивированию, часто плохо отвечают на стандартную терапию.

Различают неспецифическую профилактику, иммунопрофилактику, а также медикаментозную профилактику и лечение оппортунистических инфекций.

3.5. Неспецифическая профилактика

Дети и/или лица, ухаживающие за ними, должны получить у врача рекомендации по неспецифической профилактике оппортунистических инфекций, то есть рекомендации по выработке гигиенических навыков и по избеганию рискованного поведения, основанные на данных об эпидемиологии оппортунистических инфекций и о возможности конкретного ребенка заразиться ими. Некоторые из рекомендаций приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Рекомендации по неспецифической профилактике некоторых инфекций

<i>возбудитель</i>	<i>источник инфекции</i>	<i>рекомендации по профилактике</i>
<i>Зоонозные инфекции (передающиеся от животных)</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>	кошки (несвежие экскременты и контаминированные ими почва и продукты), сырое мясо животных и рыбы	<ul style="list-style-type: none"> ▪ исключить контакт с несвежими экскрементами кошки, кормить кошку готовыми сухими кошачьими кормами или хорошо приготовленным мясом; ▪ мясо и морепродукты употреблять в термически обработанном виде, не пробовать на вкус сырой фарш, после контакта с сырым мясом тщательно мыть руки; ▪ работу с землей (на огороде, домашнее цветоводство, контакт с песком) осуществлять только в перчатках, тщательно мыть овощи и фрукты
<i>Cryptosporidium spp.</i>	кошки, собаки, другие домашние и с/х животные	<ul style="list-style-type: none"> ▪ избегать прямого контакта с фекалиями домашних животных, мыть руки после ручной уборки фекалий; ▪ проводить обязательный осмотр животных с длительной диареей ветеринаром; ▪ употреблять термически обработанные мясо, субпродукты и яйца
<i>Salmonella spp.</i>	собаки, кошки, с/х животные	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	домашние птицы (особенно голуби)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ избегать загрязненных фекалиями клеток, насестов и другие места обитания птиц, где возможно вдыхание аэрозолей со спорами гриба
<i>M. avium</i>	домашние птицы (цыплята)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ изоляция и лечение птиц с клиникой туберкулезной инфекции
<i>M. marinum</i>	рыба	<ul style="list-style-type: none"> ▪ гигиена аквариумов, одевать перчатки при чистке аквариумов
<i>Антропонозные инфекции (передающиеся от человека)</i>		
вирусы гепатитов В и С	человек	<ul style="list-style-type: none"> ▪ использование индивидуальных предметов гигиены, имеющих контакт с микрочастицами крови (зубные щетки, маникюрные принадлежности, бритвы); ▪ для подростков – использование барьерных контрацептивов (презервативы), отказ от внутривенных наркотиков или выполнение правил их безопасного введения или переход на контролируемое врачом использование пероральных препаратов (заместительная опиоидная терапия)

вирус гепатита А	человек	<ul style="list-style-type: none"> ▪ исключение употребления возможно контаминированной питьевой воды (рекомендуют питье бутилированной питьевой воды или кипячение водопроводной воды перед питьем); ▪ избегать контакта с больными гепатитом А
аэрозольные инфекции (пневмоцистоз, туберкулез, грипп, детские инфекции)	человек	<ul style="list-style-type: none"> ▪ избегать контакта с больными активным туберкулезом, неспецифической респираторной патологией, детскими респираторными инфекциями

3.6. Иммунопрофилактика

Иммунопрофилактика ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей (вакцинация и введение иммуноглобулинов) осуществляется на основании приказов МЗ РБ от 05.09.2003 г. №147 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям» и от 05.12.2006 г. №913 «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок».

3.7. Медикаментозная профилактика и лечение

Разработаны подходы к медикаментозной профилактике и лечению оппортунистических инфекций.

Первичная профилактика проводится с целью предотвращения возникновения первого эпизода инфекции. Лечение проводится при клинико-лабораторном подтверждении наличия активной инфекции. Вторичная профилактика проводится с целью предотвращения возникновения повторного эпизода инфекции после перенесенной инфекции, и проведение вторичной профилактики начинается сразу после завершения курса лечения инфекции.

Медикаментозная профилактика оппортунистических инфекций (как первичная, так и вторичная) проводится длительно и продолжается вплоть до момента стабильного восстановления иммунитета на фоне АРТ (то есть до регистрации повышения количества CD4 лимфоцитов выше критического значения для данной инфекции, зарегистрированного как минимум в двух исследованиях, проведенных с интервалом не менее 3 месяцев), а также при отсутствии у ребенка клинико-лабораторных проявлений данной оппортунистической инфекции.

3.7.1. Туберкулез

Туберкулез представляет серьезную угрозу здоровью ребенка. ВИЧ-инфекция повышает восприимчивость к *Mycobacterium tuberculosis* и риск быстрого прогрессирования туберкулеза. Рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза см. в соответствующем протоколе.

3.7.2. Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Эти инфекции развиваются почти исключительно при глубоком иммунодефиците (когда количество CD4 лимфоцитов $<5\%$, или <50 клеток/мкл для детей 6 лет и старше). В 90% случаев возбудителем является комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАС-комплекс). Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза у детей составляет 6 месяцев.

Диагностика

Обычно нет четкой специфики заболевания, как и в случае развития

других инфекционных процессов при глубоком иммунодефиците. Характерно наличие неспецифических клинических симптомов, включая прогрессирующую потерю веса, длительную лихорадку, анемию (угнетение кроветворения), ночные поты, слабость, хронические желудочно-кишечные нарушения (обычно диарея разной выраженности).

Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных. Для диагностики диссеминированной инфекции необходимо выделение атипичных микобактерий в посевах из кала, крови, костного мозга, других жидкостей и тканей организма (кроме легких – при выявлении кислотоустойчивых бактерий в мокроте или бронхоальвеолярной лаважной жидкости необходимо в первую очередь исключение туберкулеза).

Профилактика и лечение

Критерий начала первичной профилактики – наличие глубокого иммунодефицита: для детей старше 6 лет при количестве CD4 лимфоцитов <50 клеток/мкл, для детей 2-6 лет <75 клеток/мкл, 1-2 лет <500 клеток/мкл, младше 1 года <750 клеток/мкл. Первичная профилактика проводится макролидными антибиотиками – кларитромицином или азитромицином (таблица 3.2).

Критерий отмены медикаментозной профилактики – восстановление иммунитета на фоне АРТ: повышение количества CD4 лимфоцитов выше оговоренных значений (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев).

Лечение включает комплексную терапию тремя препаратами: ципрофлоксацином, рифабутином и кларитромицином, и проводится независимо от возраста. Жидких лекарственных форм рифабутина нет, однако суспензию можно приготовить самостоятельно: содержимое капсул

развести в вишневом или сахарном сиропе (10 мг/мл).

Таблица 3.2. Схемы медикаментозной профилактики и лечения инфекций МАС-комплекса

	<i>основная схема</i>	<i>альтернативная схема (препараты второго ряда)</i>
первичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> ▪ кларитромицин 7,5 мг/кг, (максимально 500 мг) внутрь 2 раза в сутки, или ▪ азитромицин 20 мг/кг (максимально 1200 мг) внутрь 1 раз в неделю 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ азитромицин 5 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь ежедневно, ▪ для детей старше 6 лет рифабутин 300 мг внутрь ежедневно
лечение	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ципрофлоксацин 30 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 750 мг) внутрь ежедневно плюс ▪ рифабутин 10-20 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь ежедневно плюс кларитромицин 7,5 мг/кг (максимально 500 мг) 2 раза в сутки внутрь ежедневно; ▪ продолжительность терапии – 6 месяцев 	<p>при непереносимости кларитромицина он заменяется на азитромицин 10-12 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь ежедневно или на этамбутол 15-25 мг/кг (максимально 1г) внутрь ежедневно;</p> <p>продолжительность терапии – 6 месяцев</p>
вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ кларитромицин 7,5 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь 2 раза в сутки плюс ▪ этамбутол 15 мг/кг (максимально 900мг) внутрь ежедневно с/без ▪ рифабутином 5 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь ежедневно 	<p>при непереносимости кларитромицина он заменяется на азитромицин 5 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь ежедневно</p>

3.7.3. Пневмоцистная пневмония (ПЦП)

Пневмоцистная пневмония (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*) – одна из самых частых оппортунистических инфекций, наблюдается у 40-50% ВИЧ-инфицированных детей.

Диагностика

ПЦП проявляется развитием интерстициального процесса в легких, что клинически манифестирует тахипноэ, одышкой, сухим частым кашлем,

гипоксемией и невысокой лихорадкой. Аускультативные данные отсутствуют или минимальны.

Болезнь чаще развивается постепенно, в течение одной-двух недель с постепенно нарастающим тахипноэ. Одышка в начале регистрируется только при физической нагрузке, длительном подъеме по лестнице и т.п. В развернутой стадии болезни появляется сильный кашель вместе с выраженной одышкой в покое. Возможны случаи быстрого прогрессирования инфекции с развитием дыхательной недостаточности в течение нескольких дней, что характерно для детей первого года жизни.

На рентгенограмме грудной клетки в первые дни болезни изменений обычно нет или повышена прозрачность легочных полей. В последующем развиваются «интерстициальные изменения» в виде неинтенсивного затемнения легочных полей с сохранением светлых полосок бронхов, что формирует сетчатый рисунок. Затемнение легочных полей обычно распространяется от корней легких к периферии (билатеральные перикорневые диффузные инфильтраты), верхушки легких могут оставаться прозрачными даже на поздних стадиях. Иногда появляется небольшой плевральный выпот.

Диагноз ПЦП может быть установлен клинико-рентгенологически (без лабораторного подтверждения), что позволяет рано начать специфическое лечение и в последующем подтвердить диагноз *ex juvantibus*. Вместе с тем, «золотым стандартом» диагностики ПЦП у детей считается выявление возбудителя при микроскопии лаважной жидкости, полученной при бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ), или при микроскопии индуцированной мокроты. С целью выявления возбудителя БАЛ можно провести в том числе и в течение первых 48 ч после начала специфического

лечения, когда метод еще сохраняет высокую чувствительность.

Профилактика и лечение

ПЦП очень часто развивается у детей первого года жизни (иногда еще до подтверждения ВИЧ-экспонированному ребенку диагноза ВИЧ-инфекции), характеризуется стремительным течением с быстрым нарастанием дыхательной недостаточности и является основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных детей на первом году жизни (от нее умирают 50-60% младенцев с диагнозом СПИДа). Поэтому для всех детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (как для детей с подтвержденным диагнозом вертикально приобретенной ВИЧ-инфекции, так и для ВИЧ-экспонированных детей, находящихся в процессе диспансерного наблюдения) обязательным является проведение первичной профилактики ПЦП (таблица 3.3).

Таблица 3.3. Критерии назначения и отмены медикаментозной профилактики ПЦП

<i>профилактика</i>		<i>критерии начала</i>	<i>критерии отмены</i>
первичная профилактика	ВИЧ-экспонированные дети, ВИЧ-инфицированные дети первого года жизни	<ul style="list-style-type: none"> ▪ от момента отмены медикаментозной АРВ профилактики (2-6 неделя жизни), или от 5-го дня жизни (если по каким-либо причинам новорожденному не начато проведение медикаментозной АРВ профилактики) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ в возрасте 6 месяцев при условии отсутствия клинических признаков начального иммунодефицита (нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие лимфаденопатии, спленомегалии, гематологических проявлений и клинической симптоматики поражения барьерных органов – частых рецидивирующих инфекций дыхательного, мочевого тракта и кожи), в возрасте 6-12 месяцев рекомендуется возобновление профилактики при каждом эпизоде респираторной инфекции на время ее острых проявлений; или ▪ при исключении диагноза ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированного ребенка независимо от возраста

	ВИЧ-инфицированные дети старше 1 года	<ul style="list-style-type: none"> количество CD4 лимфоцитов соответствует тяжелой иммуносупрессии по ВОЗ: <25% для детей до года, <20% для детей 1-3 лет и <15% для детей старше 3 лет (см. приложение) 	<ul style="list-style-type: none"> восстановление иммунитета на фоне АРТ: количество CD4 лимфоцитов >15% (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев)
	вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)	<ul style="list-style-type: none"> выздоровление после перенесенной ПЦП 	<ul style="list-style-type: none"> восстановление иммунитета на фоне АРТ: количество CD4 лимфоцитов >15% (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев)

Препаратом выбора для проведения профилактики и лечения ПЦП является триметоприм/ сульфаметоксазол (ТМП/СМК, ко-тримоксазол) (таблица 3.4).

Формы выпуска ТМП/СМК: суспензия или сироп 40/200 мг в 5 мл, детская таблетка 20/100 мг, таблетки для взрослых 80/400 мг и 160/800 мг. Таблетки ТМП/СМК можно делить: в целях точного соблюдения дозировки рекомендуется делить таблетки только на две части; самостоятельное деление таблеток на четверти – не лучший способ, который годится лишь в случае отсутствия суспензии или сиропа. Таблетки ТМП/СМК можно раскрошить и смешать с пищей. Начиная с 6-месячного возраста дети уже могут проглотить раскрошенную таблетку.

При неэффективности ТМП/СМК или аллергии на него переходят на альтернативную схему. При неэффективности ТМП/СМК решают вопрос о проведении повторного БАЛ или биопсии легкого.

При исследовании лаважной жидкости, кроме *P. jirovecii*, часто выявляют цитомегаловирус (ЦМВ), однако ганцикловир следует назначать только тем детям, у которых стандартное лечение ПЦП не дает результата.

При ПЦП тяжелой или средней тяжести (то есть при выраженной одышке) для уменьшения отека интерстиция назначают ГКС: преднизолон 2 мг/кг/сутки внутрь в течение 1 недели, 1 мг/кг/сутки в течение 1 недели, 0,5 мг/кг/сутки в течение 1 недели.

Таблица 3.4. Схемы медикаментозной профилактики и лечения ПЦП

	<i>основная схема</i>	<i>альтернативная схема (препараты второго ряда)</i>
профилактика	ТМП/СМК * 5/25 мг/кг/сутки (дети <6 месяцев – 20/100 мг, от 6 месяцев до 5 лет – 40/200 мг, 6-14 лет – 80/400 мг, >14 лет – 160/800 мг) внутрь в 1-2 приема ежедневно	дапсон (детям старше 1 месяца) 2 мг/кг (max 100 мг) в один прием внутрь ежедневно или 4 мг/кг (max 200 мг) в один прием внутрь 1 раз в неделю
лечение	ТМП/СМК * (15-20)/(75-100) мг/кг/сутки внутривенно в 2 введения (с последующим переходом на прием внутрь после разрешения явлений острой пневмонии детям с легким или средней тяжести течением болезни, у которых нет нарушений всасывания и поноса); продолжительность терапии – 21 день	при непереносимости или отсутствии эффекта от лечения ТМП/СМК в течение 5-7 дней возможен переход на: <ul style="list-style-type: none"> ▪ дапсон 2 мг/кг (max 100 мг) плюс ТМП 15 мг/кг внутрь ежедневно, или ▪ примахин 0,3 мг/кг внутрь (максимально 30 мг) плюс клиндамицин 10 мг/кг внутрь (максимально 300-450 мг) или внутривенно (максимально 600 мг) ежедневно, хотя данные о клинической эффективности этой схемы у детей ограничены; ▪ продолжительность терапии – 21 день

* триметоприм/ сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)

3.7.4. Бактериальные инфекции, вызванные банальной флорой

Тяжелые бактериальные инфекции среди ВИЧ-инфицированных детей очень широко распространены. Их частота растет по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития иммуносупрессии. В большинстве случаев возбудителями являются инкапсулированные бактерии *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными бактериями, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, чаще наблюдаются у детей с тяжелым иммунодефицитом.

Диагностика

Клиническая картина острой бактериальной пневмонии у детей с ранней стадией ВИЧ-инфекции такая же, как у неинфицированных ВИЧ детей: чаще всего ставят клинический диагноз острой пневмонии или выявляют первичную септицемию. У ВИЧ-инфицированных детей клинические симптомы бывают менее выраженными.

Важно во всех случаях делать посев крови.

Очень часто развиваются инфекции уха и горла. Особого внимания требуют также синуситы, которые можно выявить по клинической картине или рентгенологически.

Лечение

Ребенку с симптомами легочной инфекции (лихорадка, кашель, тахипноэ, хрипы в легких или изменения на рентгенограмме грудной клетки) необходимо безотлагательно назначить антибиотики широкого спектра действия (амокксициллин/ клавуланат внутрь или цефтриаксон внутривенно). Выбор способа введения антибиотика зависит от состояния больного. При недостаточном эффекте добавляют азитромицин (10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 суток) и принимают решение о проведении БАЛ. Обычно требуется длительное лечение (10–14 суток).

3.7.5. Токсоплазмоз

Токсоплазменный энцефалит нужно исключать у всех ВИЧ-инфицированных детей с вновь появившимися неврологическими нарушениями. Хотя более типичны очаговые симптомы, начальные проявления болезни могут быть разными, в том числе свидетельствовать о диффузном поражении ЦНС.

Диагностика

Токсоплазмоз ЦНС обычно проявляется в виде паразитарных абсцессов головного мозга. Предварительный диагноз токсоплазменного энцефалита ставится по клинической картине в сочетании с визуализацией очагового образования головного мозга. Диагноз подтверждается *ex juvantibus* при наличии эффекта от 7-14 дневного курса специфического лечения. Дополнительно исследуются серологические маркеры токсоплазмоза.

Клинические симптомы включают длительно существующую головную боль в сочетании с лихорадкой или без нее, позже присоединяются и прогрессируют двигательные расстройства и нарушения речи. У детей возможны также нарушения сознания, судороги, нарушения чувствительности, менингизм. Возможно развитие хориоретинита, который проявляется нечеткостью зрения, болью и светобоязнью, и чаще всего сочетается с энцефалитом.

Нейровизуализационные исследования (компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) проводятся всем ВИЧ-инфицированным детям с длительно сохраняющейся головной болью и/или неясной неврологической симптоматикой. При КТ/МРТ токсоплазменные абсцессы имеют характерную картину кольцевидных очагов повышенной контрастности («кольцевидных усилений»), чаще множественных, двусторонних, с преимущественной локализацией в области базальных ганглиев и на границе между корой и белым веществом больших полушарий. При выявлении единичного очага нужно исключать другие заболевания (первичную лимфому ЦНС и туберкулому).

Наличие IgG к *Toxoplasma gondii* свидетельствует об инфицировании токсоплазмой, отсутствие IgG – об отсутствии инфицирования

токсоплазмой. IgM к *Toxoplasma gondii* у ВИЧ-инфицированных детей могут выявляться не только при первичном инфицировании, но и при реактивации инфекции. На основании исследования серологических маркеров у ВИЧ-инфицированных детей нельзя заключить о латенции или реактивации токсоплазмоза.

Гистологическое исследование биоптата ткани головного мозга позволяет окончательно подтвердить диагноз и требуется, когда на фоне 7-14 дней проведения специфического лечения токсоплазмоза не отмечается клинического улучшения или неврологическая симптоматика прогрессирует.

Диагноз токсоплазменного хориоретинита ставится при характерных изменениях сетчатки в сочетании с выявлением в сыворотке специфических IgG.

Профилактика

Показаниями к проведению первичной профилактики токсоплазмоза служат выявление антител к токсоплазме (anti-toxo IgG) и тяжелый иммунодефицит (доля CD4 лимфоцитов <15%, для детей 6 лет и старше количество CD4 лимфоцитов <150 клеток/мл). Первичная профилактика проводится ТМП/СМК (таблица 3.5). Прием ТМП/СМК эффективен для профилактики как токсоплазмоза, так и ПЦП. Для профилактики токсоплазмоза также можно использовать атоваквон или дапсоном с пириметамином.

Критерий отмены медикаментозной профилактики токсоплазмоза – восстановление иммунитета на фоне АРТ: повышение количества CD4 лимфоцитов до уровня >15% (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев).

Таблица 3.5. Схемы медикаментозной профилактики и лечения
ТОКСОПЛАЗМОЗА

	<i>основная схема</i>	<i>альтернативная схема (препараты второго ряда)</i>
первичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ТМП/СМК 5/25 мг/кг/сутки (дети <6 месяцев – 20/100 мг, от 6 месяцев до 5 лет – 40/200 мг, 6-14 лет – 80/400 мг, >14 лет – 160/800 мг) внутрь в 1-2 приема ежедневно 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ дапсон (дети старше 1 месяца) 2 мг/кг (максимально 25 мг) внутрь ежедневно плюс ▪ пириметамин 1 мг/кг внутрь ежедневно плюс ▪ фолинат кальция (лейковорин) 5 мг внутрь каждые 3 дня
лечение приобретенного токсоплазмоза (острая стадия)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ пириметамин начальная доза 2 мг/кг (максимально 50 мг) внутрь однократно в сутки 3 дня, затем 1 мг/кг (максимально 25 мг) внутрь однократно в сутки плюс ▪ сульфадиазин 25-50 мг/кг (максимально 1,0-1,5 г/дозу) внутрь 4 раза в день плюс ▪ фолинат кальция (лейковорин) 10-25 мг внутрь ежедневно; ▪ продолжительность терапии – не менее 6 недель 	<p>при непереносимости сульфониламида он заменяется на</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ клиндамицин 5,0-7,5 мг/кг (максимально 600 мг/дозу) внутрь или внутривенно 4 раза в сутки
вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ пириметамин 1 мг/кг или (максимально 25 мг) внутрь ежедневно плюс ▪ сульфадиазин 85-120 мг/кг/сут в 2-4 приема внутрь ежедневно плюс ▪ фолинат кальция (лейковорин) 5 мг внутрь каждые 3 дня 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ клиндамицин 20-30 мг/кг/сут в 4 приема внутрь ежедневно плюс ▪ пириметамин 1 мг/кг внутрь ежедневно плюс ▪ фолинат кальция (лейковорин) 5 мг внутрь каждые 3 дня

После терапии острой инфекции необходимо проводить длительную вторичную профилактику.

3.7.6. Грибковые инфекции

Наиболее частая грибковая инфекция при ВИЧ-инфекции в Беларуси – кандидоз. Кроме того, встречается криптококкоз, и реже гистоплазмоз (представитель группы эндемичных микозов).

3.7.6.1. Кандидоз

Диагностика

Кандидоз слизистых полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз) диагностируется клинически и при ВИЧ-инфекции может протекать в разных клинических формах: псевдомембранозный (молочница), эритематозный (атрофический; частая форма, формируется при длительном течении инфекции, в виде гиперемированных атрофических участков слизистой), гиперпластический (гипертрофический или кандидозная лейкоплакия) и ангулярный хейлит (заеды в углах рта). При рецидивирующем или упорном орофарингеальном кандидозе для выбора противогрибковой терапии проводят посев на среды для грибов с последующим определением вида возбудителя и иногда его чувствительности.

Кандидозный эзофагит может быть диагностирован клинически по наличию у ребенка с распространенным орофарингеальным кандидозом боли при глотании (одинофагии), затруднений при глотании (дисфагии) или боли за грудиной с усилением при глотании пищи и жидкости. У некоторых детей, особенно получающих АРТ, орофарингеальный кандидоз может отсутствовать. В отличие от взрослых, у детей нередко тошнота и рвота. Кандидозный эзофагит сложно диагностировать у детей младшего и раннего возраста, у которых его можно предположить на основании наличия поражения полости рта и трудностей в кормлении. При выраженном эзофагите и при сильных болях может затрудняться глотание с развитием у ребенка обезвоживания или мальнутриции. При эндоскопии пищевода обнаруживаются мелкие белые приподнятые бляшки, которые могут сливаться, сопровождаться гиперемией и обширным изъязвлением.

Эзофагоскопию следует провести при клинически выраженном эзофагите, не поддающемся лечению, чтобы исключить другие причины эзофагита.

Кандидемия наиболее часто регистрируется при появлении лихорадки у ребенка с поздней стадией ВИЧ-инфекции и центральным венозным катетером (входные ворота для попадания кандид с кожи). Лечение кандидемии начинается уже после формулировки предварительного клинического диагноза, но тем не менее проводят посев крови на грибы. При выявлении кандидемии целесообразны осмотр глазного дна на предмет выявления грибкового эндофтальмита, УЗИ или КТ брюшной полости для выявления поражения почек и печени, а также костей при подозрении на остеомиелит.

Профилактика и лечение

Первичная профилактика кандидоза не показана. Восстановление иммунитета на фоне АРТ – лучший способ снижения колонизации *Candida spp.* и частоты клинически выраженного кандидоза. Также важны такие меры, как соблюдение гигиены полости рта, отказ от неоправданного применения антибиотиков и стероидов, а также специфических противогрибковых средств. Длительная медикаментозная профилактика кандидоза требуется редко; она опасна развитием лекарственной устойчивости и упорной инфекции. Поэтому в настоящее время первичная противогрибковая профилактика не рекомендуется, а решение о вторичной профилактике принимается индивидуально (таблица 3.6).

Таблица 3.6. Схемы медикаментозной профилактики и лечения кандидоза

	<i>основная схема</i>	<i>альтернативная схема (препараты второго ряда)</i>
первичная профилактика	не показана	
орофарингеальный кандидоз	<ul style="list-style-type: none"> ▪ флюконазол 3-6 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь однократно в сутки 7-14 дней 	<p>при устойчивости к флюконазолу:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ итраконазол раствор 5 мг/кг внутрь (максимально 200-400 мг) в 2 приема 7-14 дней, или ▪ амфотерицин В суспензия 100 мг/мл по 1 мл внутрь 4 раза в сутки – 14 дней
кандидозный эзофагит	<ul style="list-style-type: none"> ▪ флюконазол 6 мг/кг в первые сутки, затем 3-6 мг/кг внутрь однократно (максимально 400 мг) не менее 14-21 дня 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ итраконазол раствор 5 мг/кг внутрь (максимально 200-400мг) в 1-2 приема не менее 14-21 дня, или ▪ амфотерицин В 0,3-0,5 мг/кг внутривенно однократно в сутки не менее 7 дней
прочие глубокие поражения и кандидемия	<ul style="list-style-type: none"> ▪ флюконазол 10 мг/кг внутривенно однократно в сутки, ▪ при неэффективности флюконазола (резистентные кандиды) амфотерицин В 0,5-1,5 мг/кг внутривенно однократно в сутки; ▪ продолжительность – не менее 21 дня (при исчезновении глубоких поражений, при кандидемии – не менее 2-3 недель от последнего положительного посева) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ флюконазол по 5-6 мг/кг 2 раза в день внутрь (максимально 800 мг/сутки) не менее 4 недель, или ▪ липосомальный амфотерицин В 3-5 мг/кг внутривенно однократно в сутки не менее 2-4 недель, или ▪ при тяжелых глубоких поражениях, особенно с вовлечением ЦНС – амфотерицин В по указанной схеме плюс флюцитозин 100-150 мг/кг внутрь в 4 приема
вторичная профилактика (назначается только при частых или тяжелых рецидивах)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ флюконазол 3-6 мг/кг внутрь ежедневно или реже (кратность и длительность приема могут варьировать индивидуально) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ итраконазол (при кандидозном эзофагите) раствор 5 мг/кг внутрь ежедневно

3.7.7. Вирусные инфекции

3.7.7.1. Цитомегаловирусная инфекция

Диагностика

ЦМВ является условно-патогенным вирусом, который после инфицирования ребенка переходит в стадию латенции и пожизненно сохраняется в организме. В условиях Т-клеточного иммунодефицита при СПИДе ЦМВ может реактивироваться и вызывать поражения. Реактивация ЦМВ происходит почти исключительно при глубоком иммунодефиците (когда количество CD4 лимфоцитов $<5\%$, или <50 клеток/мкл для детей 6 лет и старше).

К сожалению, отсутствуют специфические лабораторные маркеры реактивации ЦМВ-инфекции (можно только определить факт инфицирования организма ЦМВ). Поэтому в диагностике ЦМВ-поражений при СПИДе основную роль играют клинические данные.

ЦМВ-ретинит проявляется экссудативным воспалением сетчатки (клинически – появление перед глазами мушек, вспышек, искажения участков в поле зрения, при осмотре глазного дна – типичные изменения на сетчатке в виде «ватных наложений» периваскулярно), а в последующем развивается атрофия участков сетчатки (выпадения полей зрения, вплоть до полной слепоты). Как и другие оппортунистические инфекции, заболевание может протекать со спонтанными ремиссиями, но склонность к рецидивированию в итоге обеспечивает прогрессирующее развитие процесса. ВИЧ-инфицированным пациентам с иммуносупрессией следует проводить осмотр глазного дна: для детей 6 лет и старше при количестве CD4 лимфоцитов >100 клеток/мкл – 1 раз в год, 50-100 клеток/мкл – 1 раз в 6 месяцев, <50 клеток/мкл – 1 раз в 3-4 месяца; для детей младше 6 лет в стадии СПИДа офтальмоскопию проводят 1 раз в 4-6 месяцев.

Возможно развитие ЦМВ колита и эзофагита в виде эрозивно-язвенных

поражений, и вовлечение в процесс других органов.

Профилактика и лечение

Первичная профилактика ЦМВ-инфекции у детей не проводится. Восстановление иммунитета на фоне АРТ ведет к подавлению реактивации ЦМВ.

У ЦМВ-серопозитивных ВИЧ-инфицированных подростков с количеством CD4 лимфоцитов <50 клеток/мкл можно проводить первичную профилактику ганцикловиром или валганцикловиром внутрь. Однако нужно учитывать следующее: эти препараты могут вызывать нейтропению и анемию, данные об их эффективности противоречивы, увеличение выживаемости не доказано, существует риск развития лекарственной устойчивости и стоят препараты дорого. Валганцикловир обладает лучшей биодоступностью при приеме внутрь и меньшими побочными эффектами в сравнении с ганцикловиром, но в настоящее время нет утвержденных рекомендаций по дозированию у детей (таблица 3.7).

Таблица 3.7. Схемы медикаментозной профилактики и лечения ЦМВ-инфекции

	<i>основная схема</i>	<i>альтернативная схема (препараты второго ряда)</i>
первичная профилактика	▪ валганцикловир подросткам 900 мг 2 раза в сутки внутрь на 21 день, затем поддерживающая дозировка 900 мг 1 раз в сутки внутрь на 3-6 месяцев	
лечение ЦМВ-ретинита или диссеминированных поражений	▪ ганцикловир 5 мг/кг (максимально до 7,5 мг/кг) внутривенно каждые 12 часов 7 суток, затем однократно в сутки 14-21 день	▪ фоскарнет 60 мг/кг внутривенно каждые 8 часов 14-21 день

вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ганцикловир 5 мг/кг внутривенно однократно в сутки ежедневно, или ▪ валганцикловир подросткам 900 мг 2 раза в сутки внутрь на 21 день, затем поддерживающая дозировка 900 мг 1 раз в сутки внутрь на 3-6 месяцев 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ганцикловир по 30 мг/кг внутрь 3 раза в сутки ежедневно
---	---	--

3.7.7.2. Инфекция, вызванная вирусом варицелла-зостер (ВВЗ-инфекция)

Диагностика

Вирус варицелла-зостер вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай. При ВИЧ-инфекции возможно развитие хронической ВВЗ-инфекции, при которой сыпь вначале может напоминать ветряночную, но может перейти в незаживающие некротизированные, покрытые корками язвы с гиперкератозом.

При опоясывающем лишае у ВИЧ-инфицированных сыпь может быть буллезной, геморрагической, некротизированной и особенно болезненной. Пузыри и корки обычно сохраняются 2-3 недели, некротизированные элементы могут сохраняться до 6 недель и оставлять тяжелые рубцы. У ВИЧ-инфицированных детей опоясывающий лишай может протекать атипично, распространяясь за пределы дерматома, быть двусторонним, генерализованным, а также проявляться повторными эпизодами диссеминированной сыпи, больше напоминающей ветряную оспу.

Ветряночная пневмония у ВИЧ-инфицированных детей протекает тяжело, с гипоксемией и диффузными сетчато-узелковыми изменениями на рентгенограмме легких. Энцефалит чаще развивается при глазной форме ВВЗ-инфекции и обычно протекает с симптомами поражения мозжечка: на первый план выходят атаксия, тремор и головокружение. Поражение головного мозга протекает с лихорадкой, головной болью, рвотой и

сонливостью.

Предпочтительный метод лабораторной диагностики – прямая иммунофлюоресценция для выявления антигена ВВЗ в соскобах элементов сыпи на коже, конъюнктиве и слизистых, а также биоптатов легкого, головного мозга, печени и других органов.

Профилактика и лечение

ВИЧ-инфицированные дети с иммунодефицитом, восприимчивые к ВВЗ (которые не болели ветряной оспой и опоясывающим лишаем и у которых нет антител к этому вирусу), должны избегать контактов с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем. После любого тесного контакта с такими больными ВИЧ-инфицированным пациентам, восприимчивым к ВВЗ, для профилактики ветряной оспы необходимо как можно скорее ввести иммуноглобулин против ВВЗ, желательно в первые 96 часов после контакта.

Данных об эффективности ацикловира для профилактики ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых нет (таблица 3.8).

Таблица 3.8. Схемы лечения ВВЗ-инфекции

	<i>основная схема</i>	<i>альтернативная схема (препараты второго ряда)</i>
ветряная оспа	<ul style="list-style-type: none">▪ умеренная/выраженная иммуносупрессия, высокая лихорадка или некротические поражения: ацикловир 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7 дней или до 2 суток после появления последних высыпаний;▪ легкая иммуносупрессия, легкие симптомы: ацикловир 20 мг/кг (максимально 800мг) внутрь 4 раза в сутки 7 дней или до 2 суток после появления последних высыпаний	<ul style="list-style-type: none">▪ при резистентности к ацикловиру: фоскарнет 40-60 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7-10 дней

опоясывающий лишай	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>выраженная иммуносупрессия, вовлечение тройничного нерва или распространенные поражения с вовлечением нескольких дерматомов:</i> ацикловир 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7-10 дней; ▪ <i>легкая иммуносупрессия, легкие симптомы:</i> ацикловир 20 мг/кг (максимально 800мг) внутрь 4 раза в сутки 7-10 дней 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ валацикловир для взрослых и подростков 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7-10 дней, ▪ <i>при резистентности к ацикловиру:</i> фоскарнет 40-60 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7-10 дней
--------------------	--	--

3.7.7.3. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ-инфекция)

Диагностика

Герпес у новорожденных может протекать как генерализованная инфекция с множественным поражением органов, как локализованное поражение ЦНС или локализованное поражение кожи, глаз и рта. Везикулярная сыпь имеется у 60% детей с герпетическим энцефалитом и генерализованной инфекцией.

У детей старше 1 месяца самая частая форма ВПГ-инфекции – это герпес лица и полости рта. Первичный герпетический гингивит и стоматит характеризуется лихорадкой, раздражительностью, болезненностью поднижнечелюстных лимфоузлов и поверхностными болезненными язвами на деснах и слизистой рта и в околоротовой области.

Первичный герпес у ВИЧ-инфицированных детей с иммунодефицитом может протекать с тяжелыми высыпаниями, а в некоторых случаях как генерализованная инфекция с поражением внутренних органов или диссеминированным поражением кожи.

При тяжелом иммунодефиците могут развиваться герпетический эзофагит, энцефалит, герпес половых органов, а также диссеминация инфекции с поражением печени, надпочечников, легких, почек, селезенки и

мозга. При подозрении на герпетический энцефалит оптимальным методом диагностики является обнаружение ДНК ВПГ в ликворе методом ПЦР. Для подтверждения диагноза герпетического эзофагита требуется эзофагоскопия с биопсией.

Профилактика и лечение

Первичная профилактика ВПГ-инфекции у детей не проводится.

Лечение ВПГ-поражений проводится ацикловиром. Способ введения, дозировка и длительность лечения зависит от формы инфекции, ее тяжести и возраста пациента (таблица 3.9).

У новорожденных с герпетическим энцефалитом лечение ацикловиром нужно продолжать до получения отрицательного результата повторного исследования СМЖ методом ПЦР на ДНК ВПГ на 19-21-е сутки лечения.

Поскольку эпизоды герпеса успешно лечится, вторичная медикаментозная профилактика рутинно не требуется. Она проводится только пациентам с частыми или тяжелыми рецидивами (более 3-6 тяжелых рецидивов в год) и пациентам после перенесенной диссеминированной инфекции.

Таблица 3.9. Схемы лечения ВПГ-инфекции

	<i>основная схема</i>	<i>альтернативная схема (препараты второго ряда)</i>
лечение	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>неонатальное поражение ЦНС или диссеминация:</i> ацикловир 20 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 21 день; ▪ <i>неонатальное поражение кожи, глаз и рта:</i> ацикловир 20 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 14 дней; ▪ <i>поражение ЦНС или диссеминация у детей старше 1 года:</i> ацикловир 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 21 день; ▪ <i>легкий гингивостоматит:</i> ацикловир 20 мг/кг (максимально 400мг) внутрь 3 раза в сутки 7-10 дней; ▪ <i>умеренный/выраженный гингивостоматит:</i> ацикловир 5-10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7-14 дней; ▪ <i>генитальный герпес у подростков:</i> ацикловир 20 мг/кг (максимально 400мг) внутрь 3 раза в сутки 7-10 дней 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>при резистентности к ацикловиру:</i> фоскарнет 40 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки или 60 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки
вторичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ацикловир 80 мг/кг/сутки в 3-4 приема внутрь ежедневно ▪ валацикловир внутрь 1 раз в сутки 	

Приложения

Приложение 1

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей до 15 лет (ВОЗ, 2006) *

Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

- Гепатоспленомегалия
- Зудящая папулезная сыпь
- Контагиозный моллюск с обширными высыпаниями
- Онихомикозы
- Рецидивирующие язвы во рту
- Линейная эритема десен
- Ангулярный хейлит
- Увеличение околоушных слюнных желез
- Опоясывающий лишай
- Бессимптомная лимфоидная интерстициальная пневмония
- Рецидивирующие или хронические инфекции дыхательных путей (средний отит, оторрея, синусит)

Клиническая стадия 3

- Умеренные необъяснимые нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению
- Необъяснимая хроническая диарея (14 суток и более)
- Необъяснимая персистирующая лихорадка (перемежающаяся или постоянная, больше месяца)

- Кандидоз рта (у детей старше 2 месяцев)
- Волосатая лейкоплакия рта
- Острый некротизирующий язвенный гингивит или периодонтит
- Линейная гиперплазия десен
- Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония
- Обширные сливные кондиломы
- Гигантский обезображивающий контагиозный моллюск
- Хронические поражения легких, обусловленные ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы
- Клинически выраженная лимфоидная интерстициальная пневмония
- Необъяснимая анемия (гемоглобин < 8 г%) или нейтропения (< 500 /мкл)
- Необъяснимая тромбоцитопения ($< 50\ 000$ /мкл) длительностью более 1 месяца

Клиническая стадия 4

- Необъяснимая тяжелая кахексия или выраженные нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению
- Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, кроме пневмонии (например, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит)

Пневмоцистная пневмония

- Хроническая ВПГ-инфекция (герпес губ и полости рта или кожи длительностью более месяца)
- Внелегочный туберкулез
- Саркома Капоши
- Кандидозный эзофагит
- Токсоплазменный энцефалит (кроме новорожденных)

- ВИЧ-энцефалопатия
- ЦМВ-инфекция (ретинит или инфекция внутренних органов, кроме печени, селезенки и лимфоузлов), развившаяся у ребенка старше 1 месяца
- Внелегочный криптококкоз, например менингит
- Любой диссеминированный эндемичный микоз (например, внелегочный гистоплазмоз, кокцидиоидоз, пенициллиоз)
- Криптоспоридиоз
- Изоспориаз
- Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями
- Кандидоз трахеи, бронхов или легких
- Висцеральная герпес
- Приобретенный прямокишечный свищ, обусловленный ВИЧ-инфекцией
- Лимфома ЦНС или В-клеточная лимфома
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- ВИЧ-кардиомиопатия или ВИЧ-нефропатия*
- Лейомиосаркома или другие ВИЧ-ассоциированные солидные опухоли

** ВОЗ уточняет информацию о частоте этих состояний и термины для их определения*

Приложение 2

Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей (ВОЗ, 2006)

Классификация ВИЧ-ассоциированного ИД	Значения CD4 ⁺ -Т-лимфоцитов в зависимости от возраста			
	<11 мес (%)	12 – 35 мес (%)	36 – 59 мес (%)	≥5 лет (клеток/мкл)
Незначительный	> 35	> 30	> 25	> 500
Умеренный	30–35	25–30	20–25	350–499
Выраженный	25–29	20–24	15–19	200–349
Тяжелый	<25	<20	<15	<200 (или <15%)

Классификация АРВ препаратов

<i>Класс препаратов</i>	<i>Аббревиатура</i>	<i>Химическое название</i>	<i>Торговые названия</i>
НИОТ (нуклеозидные/ нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы)	AZT (или ZDV)	азидотимидин (зидовудин)	<i>ретровир</i> *, <i>азидотимидин</i> **, <i>тимазид</i> ***
	3TC (или LMV)	ламивудин	<i>эпивир</i> *, <i>ламивир</i> **
	ddI	диданозин	<i>видекс</i> *, <i>дивир</i> **
	ddC	зальцитабин	<i>хивид</i> *, <i>замицит</i> ***
	d4T	ставудин	<i>зерит</i> *, <i>ставир</i> **
	ABC	абакавир	<i>зиаген</i> *
	TDF	тенофовир	<i>виреад</i> *
	FTC	эмтрицитабин	<i>эмтрива</i> *
	(AZT+3TC)	(комбинированные НИОТ)	<i>комбивир</i> *, <i>дуовир</i> **
	(AZT+3TC+ABC)	(комбинированные НИОТ)	<i>тризивир</i> *
	(3TC+ABC)	(комбинированные НИОТ)	<i>кивекса</i> *, <i>энзиком</i> *
	(FTC+TDF)	(комбинированные НИОТ)	<i>трувада</i> *
ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	NVP	невирапин	<i>вирамун</i> *, <i>невимун</i> **
	DLV	делавердин	<i>рескриптор</i> *
	EFV (или EFZ)	эфавиренц	<i>сустива</i> , <i>стокрин</i> *, <i>эфавир</i> **
	(AZT+3TC+NVP)	(комбинация ННИОТ+2НИОТ)	<i>дуовир-N</i> **
	(AZT+d4T+NVP)	(комбинация ННИОТ+2НИОТ)	<i>триомун</i> **
	(TDF+FTC+EFV)	(комбинация ННИОТ+2НИОТ)	<i>атрипла</i> *
ИП (ингибиторы протеазы)	SQV-HGC	саквинавир твердые капсулы	<i>инвираза</i> *
	SQV-SGC	саквинавир мягкие капсулы	<i>фортоваза</i> *
	/r (или RTV)	ритонавир	<i>норвир</i> *
	IDV	индинавир	<i>криксиван</i> *
	NFV	нельфинавир	<i>вирасепт</i> *, <i>нелвир</i> **
	LPV/r	лопинавир/ ритонавир	<i>калетра</i> *
	APV	ампренавир	<i>агенераза</i> *
	FPV (или f-APV)	фосампренавир	<i>лексива</i> *
	ATV (или ATZ)	атазанавир	<i>рейатаз</i> *
	TPV	типранавир	<i>аптивус</i> *
	TMC114	дарунавир	<i>презиста</i> *
ИС (ингибиторы входа и слияния)	ENF (или T-20)	инфувиртид	<i>фьюжн</i> *
	MVC	maraviroc	<i>selzentry</i> *

ИИ (ингибиторы интегразы)	МК-0518	raltegravir	<i>isentress</i> *
-------------------------------------	---------	-------------	--------------------

В рамках классов отдельные препараты приведены в порядке их появления в клинической практике.

Торговые названия используемых / использовавшихся в Беларуси препаратов отмечены жирным шрифтом.

Звездочками отмечены: () – брендовые (выпускаемые непосредственно разработчиком) препараты, (**) – дженерические аналоги с установленной биоэквивалентностью брендовым препаратам (прошедшие преквалификацию ВОЗ), (***) – дженерические аналоги, не прошедшие преквалификацию ВОЗ*

Приложение 4

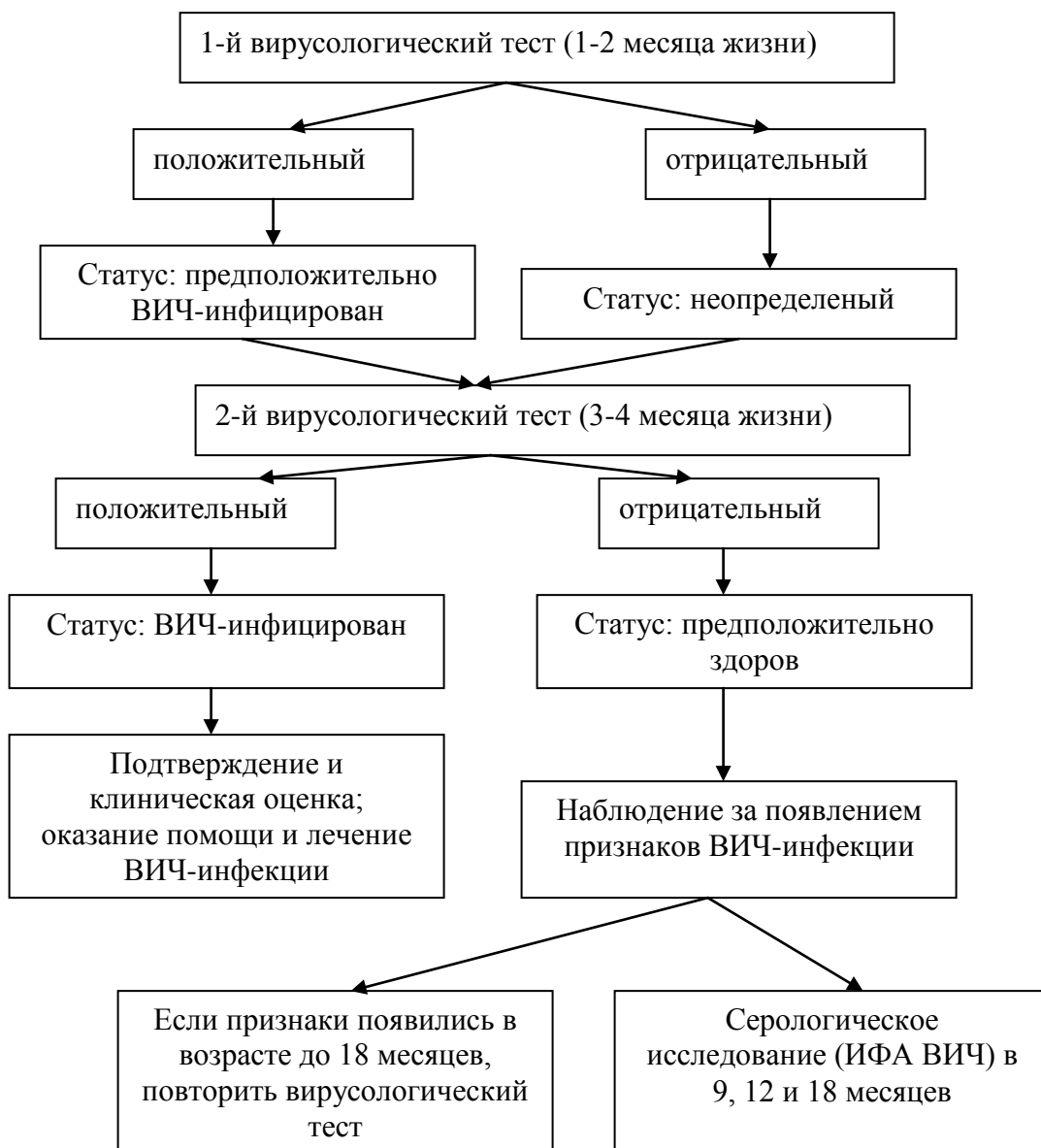
Дозировки основных препаратов для антиретровирусной терапии у детей (ВОЗ, 2006)

Площадь поверхности тела (м ²), диапазон	Масса тела (кг), диапазон	Зидовудин			Ламивудин			Абакавир			Ставудин			Диданозин (при приеме 2 раза в сутки)		
		Лекарственная форма	Доза (мл, капсулы)		Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)		Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)		Лекарственная форма	Доза (мл, капсулы)		Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)	
			Утро	Вечер		Утро	Вечер		Утро	Вечер		Утро	Вечер		Утро	Вечер
0,30-0,34	5,0-5,9	10 мг/мл сироп	6 мл	6 мл	10 мг/мл раствор	3 мл	3 мл	20 мг/мл сироп	2 мл	2 мл	1 мг/мл сироп	6 мл	6 мл	10 мг/мл суспензия	4 мл	4 мл
																25 мг жеват. таблетка
0,34-0,38	6,0-6,9	10 мг/мл сироп	7 мл	7 мл	10 мг/мл раствор	3 мл	3 мл	20 мг/мл сироп	3 мл	3 мл	20 мг капсула	0.5	0.5	10 мг/мл суспензия	5 мл	5 мл
																25 мг жеват. таблетка
0,38-0,40	7,0-7,9	10 мг/мл сироп	8 мл	8 мл	10 мг/мл раствор	4 мл	4 мл	20 мг/мл сироп	4 мл	4 мл	20 мг капсула	0.5	0.5	10 мг/мл суспензия	6 мл	6 мл
																25 мг жеват. таблетка
0,40-0,43	8,0-8,9	10 мг/мл сироп	9 мл	9 мл	10 мг/мл раствор	4 мл	4 мл	20 мг/мл сироп	4 мл	4 мл	20 мг капсула	0.5	0.5	10 мг/мл суспензия	6 мл	6 мл
		100 мг капсула	1	1											25 мг/мл суспензия	2
0,43-0,45	9,0-9,9	10 мг/мл сироп	9 мл	9 мл	10 мг/мл раствор	4 мл	4 мл	20 мг/мл сироп	4 мл	4 мл	20 мг капсула	0.5	0.5	10 мг/мл суспензия	6 мл	6 мл
		100 мг капсула	1	1											25 мг жеват. таблетка	2
0,45-0,49	10-10,9	10 мг/мл сироп	10 мл	10 мл	10 мг/мл раствор	5 мл	5 мл	20 мг/мл сироп	5 мл	5 мл	15 мг капсула	1	1	10 мг/мл суспензия	6 мл	6 мл
		100 мг капсула	1	1											25 мг жеват. таблетка	3
0,49-0,53	11-11,9	10 мг/мл сироп	10 мл	10 мл	10 мг/мл раствор	5 мл	5 мл	20 мг/мл сироп	5 мл	5 мл	15 мг капсула	1	1	10 мг/мл суспензия	7 мл	7 мл
		100 мг капсула	1	1				300 мг таблетка	0.5	0.5					25 мг жеват. таблетка	3
0,53-0,58	12-13,9	100 мг капсула	1	1	150 мг таблетка	0.5	0.5	20 мг/мл сироп	6 мл	6 мл	15 мг капсула	1	1	10 мг/мл суспензия	7 мл	7 мл
																25 мг жеват. таблетка
0,58-0,70	14-16,9	100 мг капсула	2	1	150 мг таблетка	0.5	0.5	300 мг таблетка	0.5	0.5	20 мг капсула	1	1	10 мг/мл суспензия	8 мл	8 мл
		300 мг таблетка	0.5	0.5											25 мг жеват. таблетка	4
0,70-0,80	17-19,9	100 мг капсула	2	1	150 мг таблетка	0.5	0.5	300 мг таблетка	0.5	0.5	20 мг капсула	1	1	10 мг/мл суспензия	9 мл	9 мл
		300 мг таблетка	0.5	0.5											25 мг жеват. таблетка	4
0,80-0,95	20-24,9	100 мг капсула	2	2	150 мг таблетка	1	0.5	300 мг таблетка	1	0.5	20 мг капсула	1	1	25 мг жеват. таблетка	5	5
		300 мг таблетка	0.5	0.5												
0,95-1,10	25-29,9	100 мг капсула	2	2	150 мг таблетка	1	1	300 мг таблетка	1	1	30 мг капсула	1	1	25 мг жеват. таблетка	5	5
		300 мг таблетка	1	0.5												
1,10-1,20	30-34,9	100 мг капсула	3	3	150 мг таблетка	1	1	300 мг таблетка	1	1	30 мг капсула	1	1	25 мг жеват. таблетка	5	5
		300 мг таблетка	1	1												
5,0-5,9	35-39,9													25 мг жеват. таблетка	5	5
	40 и выше															

Приложение 4 (продолжение)

Площадь поверхности тела (м ²), диапазон	Масса тела (кг), диапазон	Невирапин (поддерживающая доза)			Эфавиренц		Нелфинавир			Лопинавир/ ритонавир		
		Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)		Лекарственная форма	Доза (таблетки, капсулы)	Лекарственная форма	Доза (таблетки)		Лекарственная форма	Доза (мл, капсулы, таблетки)	
			Утро	Вечер				Утро	Вечер		Утро	Вечер
0,30-0,34	5,0-5,9	10 мг/мл сироп	6 мл	6 мл			250 мг таблетка	2	2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора	1 мл	1мл
0,34-0,38	6,0-6,9	10 мг/мл сироп	7 мл	7 мл			250 мг таблетка	2	2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора	1,5 мл	1,5 мл
0,38-0,40	7,0-7,9	10 мг/мл сироп	8 мл	8 мл			250 мг таблетка	3	2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле	1,5 мл	1,5 мл
0,40-0,43	8,0-8,9	10 мг/мл сироп	9 мл	9 мл			250 мг таблетка	3	3	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле	2 мл	2 мл
0,43-0,45	9,0-9,9	10 мг/мл сироп 200 мг таблетка	9 мл 0.5	9 мл 0.5			250 мг таблетка	3	3	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле	2 мл	2 мл
0,45-0,49	10-10,9	10 мг/мл сироп 200 мг таблетка	10 мл 0.5	10 мл 0.5	200 мг капсула	1	250 мг таблетка	3	3	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле	2 мл	2 мл
0,49-0,53	11-11,9	10 мг/мл сироп 200 мг таблетка	10 мл 0.5	10 мл 0.5	200 мг капсула	1	250 мг таблетка	3	3	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле	2 мл	2 мл
0,53-0,58	12-13,9	10 мг/мл сироп 200 мг таблетка	11 мл 0.5	11 мл 0.5	200 мг капсула	1	250 мг таблетка	4	4	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	2 мл	2 мл
0,58-0,70	14-16,9	200 мг таблетка	1	0.5	200 мг капсула + 50 мг капсула	1 + 1	250 мг таблетка	4	4	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	2 мл	2 мл
0,70-0,80	17-19,9	200 мг таблетка	1	0.5	200 мг капсула + 50 мг капсула	1 + 1	250 мг таблетка 625 мг таблетка	5 2	5 2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	2,5 мл	2,5 мл
0,80-0,95	20-24,9	200 мг таблетка	1	0.5	200 мг капсула + 100 мг капсула	1 + 1	250 мг таблетка 625 мг таблетка	5 2	5 2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	3 мл	3 мл
0,95-1,10	25-29,9	200 мг таблетка	1	1	200 мг капсула + 100 мг капсула + 50 мг капсула	1 + 1 + 1	250 мг таблетка 625 мг таблетка	5 2	5 2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	3,5 мл	3,5 мл
1,10-1,20	30-34,9	200 мг таблетка	1	1	200 мг капсула	2	250 мг таблетка 625 мг таблетка	5 2	5 2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	4 мл	4 мл
5,0-5,9	35-39,9				200 мг капсула	2	250 мг таблетка 625 мг таблетка	5 2	5 2	80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	5 мл	5 мл
	40 и выше				200 мг капсула 600 мг таблетка	3 1				80 мг лоп/20 мг рит в мл раствора 133 мг лоп/33 мг рит в капсуле 200 мг лоп/50 мг рит в таблетке	5 мл	5 мл

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от матерей с ВИЧ/СПИД



Характеристика основных препаратов для антиретровирусной терапии у детей

Препарат	Доступные лекарственные формы и особенности хранения	Дозирование у детей	Особенности приема	Основные побочные эффекты
1. НИОТ				
ZDV, AZT зидовудин, азидотимид ин (ретровир)	сироп: 10 мг/мл (чувствителен к свету, должен храниться в затемненной посуде); капсулы 100 мг, 250 мг; таблетки: 300 мг; раствор для внутривенного введения: 10 мг/мл	новорожденные <4 недель: по 2 мг/кг 4 раза в день каждые 6 часов или 20 мг/м ² /час; 4 недели - 13 лет: по 180 мг/м ² 2 раза в день; подростки: 200 мг 3 раза в день или 300 мг 2 раза в день.	старшие дети плохо переносят большой объем сиропа; может приниматься с пищей	супрессивное действие на красный костный мозг (анемия, гранулоцитопения, нейтропения); миопатия при длительном использовании; преходящие головная боль, слабость и тошнота в начале лечения; лактат ацидоз и/или стеатоз печени (редкие, но жизнеугрожающие)
ЗТС ламивудин (ламивир, эпивир)	раствор для приема внутрь: 10 мг/мл (хранится при комнатной температуре – использовать в течение 1 месяца после открытия); таблетки: 150 мг и 300 мг	<30 дней: по 2 мг/кг 2 раза в день; >30 дней, но <60 кг: по 4 мг/кг 2 раза в день; >60 кг: по 150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день	хорошо переносится; может приниматься с пищей	редкие: головная боль, слабость, бессонница; периферическая нейропатия; панкреатит; сыпь; редко нейтропения и тромбоцитопения; лактат ацидоз и/или стеатоз печени (редкие, но жизнеугрожающие)
АВС абакавир (зиаген)	раствор для приема внутрь: 20 мг/мл; таблетки: 300 мг	назначается с 3 месяцев; <16 лет или <37,5 кг: по 8 мг/кг 2 раза в день; >16 лет или >37,5 кг: по 300 мг 2 раза в день	сироп хорошо переносится; таблетки могут быть измельчены; может приниматься с пищей; алкоголь повышает уровень АВС на 41%	реакции гиперчувствительности (в том числе фатальные) у 1-3% в первые 6 недель приема, требующие отмены препарата навсегда (NB! должны быть предупреждены родители); тошнота,

				рвота, головная боль, диарея, боли в животе
ddI диданозин (дивир, видекс)	приготавливаемая суспензия для приема внутрь (порошок/вода, иногда с добавлением антацида): 10 мг/мл (хранится в холодильнике в течение 30 дней, перед употреблением следует взболтать); таблетки для разжевывания: 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг; капсулы с кишечнорастворимыми гранулами: 125 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг	<3 месяцев: по 50 мг/м ² 2 раза в день; 3 месяца - 13 лет: по 90 мг/м ² 2 раза в день или 240 мг/м ² 1 раз в день; >13 лет или >60 кг: по 200 мг 2 раза в день или 400 мг 1 раз в день	принимать за 1 час до или 2 часа после еды, так как снижается биодоступность на 55% (менее обязательно для детей); содержимое капсул (кишечно-растворимые гранулы) может быть извлечено и смешано с небольшим количеством пищи	боль в животе; диарея (связанная с антацидами, входящими в состав препарата, реже возникает при использовании капсул с кишечнорастворимыми гранулами); панкреатит и периферическая нейропатия (редкие, дозозависимые); лактат ацидоз и/или стеатоз печени (редкие, но жизнеугрожающие), повышенный риск развития лактат ацидоза у беременных
d4T ставудин (ставир, зерит)	раствор для приема внутрь: 1 мг/мл [хранится в стеклянной посуде в холодильнике в течение 30 дней; перед употреблением хорошо взболтать]; капсулы: 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг [содержимое капсул при растворении стабильно 24 ч. в холодильнике]; капсулы с замедленным высвобождением препарата Zerit-XR 75 мг и 100 мг	<30 кг: по 1 мг/кг 2 раза в день; 30-60 кг: по 30мг 2 раза в день (Zerit-XR 75 мг 1 раз в день); >60 кг: по 40 мг 2 раза в день (Zerit-XR 100 мг 1 раз в день)	большой объем раствора на прием; может приниматься с пищей; содержимое капсул (кишечно-растворимые гранулы) может быть извлечено и принято с небольшим количеством пищи (лучшая переносимость)	головная боль, расстройства ЖКТ, сыпь; периферическая нейропатия и панкреатит (редкие); анемия, макроцитоз; бессонница, депрессия, панические атаки; лактатацидоз и/или стеатоз печени (редкие, но жизнеугрожающие), повышенный риск развития лактатацидоза у беременных

2. ННИОТ				
<p>NVP невирапин</p> <p>(невимун, вирамун) – для детей до 3-х лет</p>	<p>раствор для приема внутрь: 10 мг/мл (хранится при комнатной температуре, перед употреблением хорошо взболтать); таблетки: 200 мг</p>	<p>15-30 дней: по 5 мг/кг 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 120 мг/м² 2 раза в день в течение 2 недель, затем по 200 мг/м² 2 раза в день; 30 дней - 13 лет: по 120 мг/м² 2 раза в день в течение 2 недель, затем по 200 мг/м² 2 раза в день; >13 лет: по 200 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 2 раза в день</p>	<p>может приниматься с пищей</p>	<p>сыпь (у 10-20% пациентов, может быть тяжелой, редко – системные реакции и синдром Стивенса-Джонсона, требующие отмены препарата, NB! должны быть предупреждены родители); клинически манифестный гепатит (включая описанный фульминантный гепатит), миалгии, депрессия</p>
<p>EFZ эфаверенц</p> <p>(эфавир, сустива, стокрин) – для детей старше 3-х лет</p>	<p>сироп: 30 мг/мл (NB! сироп требует более высоких доз, чем капсулы); капсулы: 50 мг, 100 мг, 200 мг; таблетки: 600 мг</p>	<p>>3 лет: капсулы 15 мг/кг/сут (дозы препарата в сиропе более высокие и приведены в скобках): 10-15 кг: капсулы 200 мг (сироп 270 мг = 9 мл) 1 раз в день; 15-20 кг: 250 мг (300 мг = 10 мл) 1 раз в день; 20-25 кг: 300 мг (360 мг = 12 мл) 1 раз в день; 25-33 кг: 350 мг (450 мг = 15 мл) 1 раз в день; 33-40 кг: 400 мг (510 мг = 17 мл) 1 раз в день; >40 кг: 600 мг 1 раз в день</p>	<p>натошак или с пищей (кроме как с очень жирной, которая повышает абсорбцию EFZ на 39-79%); содержимое капсул может быть извлечено и смешано с пищей (лучше со сладкой, т. к. имеет неприятный вкус); следует принимать на ночь (особенно в первые 2 недели) для предупреждения побочных эффектов со стороны ЦНС</p>	<p>нарушения ЦНС (головокружение, рассеянность, тревога, дисфория, ночные кошмары), сыпь (умеренная и реже, чем при NVP), гепатит, диарея; ложноположительный тест на употребление каннабиоидов (марихуана, конопля); установлен тератогенный эффект при использовании у приматов</p>
3. ИП				
<p>NFV нелфинавир</p> <p>(вирасепт)</p>	<p>порошок (хранится при комнатной температуре) для приготовления суспензии для</p>	<p><1 года: по 40-50 мг/кг 3 раза в день или по 65-75 мг/кг 2 раза в день (у детей до года фармакокинетичес</p>	<p>принимаются с жирной пищей (повышение сывороточной концентрации в 2-3 раза);</p>	<p>диарея и другие гастроинтестинальные симптомы; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия;</p>

	<p>приема внутрь (следует принимать непосредственно после приготовления – растворения в воде, молоке, специальном растворителе и пр.): 200 мг в чайной ложке или 50 мг в 1,25-граммовой мерной ложке: 5 мл; таблетки: 250 мг, 625 мг</p>	<p>кие параметры непостоянны, поэтому для них требуются такие высокие дозы); 1-13 лет: по 55-65 мг/кг 2 раза в день; >13 лет: по 750 мг 3 раза в день или по 1250 мг 2 раза в день</p>	<p>порошок плохо растворим, сладко-горьковатый, не следует смешивать с кислой пищей или соком (горький вкус); учитывая сложности с использованием порошка, предпочтительно использовать размельченные таблетки (даже для детей до года, если может быть отмерена соответствующая дозировка), могут быть смешаны с пищей или растворены в воде</p>	<p>кровоточивость у больных гемофилией; гепатит</p>
<p>LPV/г лопинавир/ ритонавир (калетра)</p>	<p>раствор для приема внутрь: 80 мг/мл LPV + 20 мг/мл RTV; капсулы: 133,3 мг LPV + 33,3 мг RTV (раствор и капсулы предпочтительно хранить в холодильнике, однако можно и при комнатной температуре (до 25⁰C) в течение 2 месяцев)</p>	<p>6 месяцев - 13 лет: по 225 мг/м² LPV + 57,5 мг/м² RTV 2 раза в день; или дозирование в зависимости от веса: 7-15 кг: по 12 мг/кг LPV + 3 мг/кг RTV 2 раза в день; 15-40 кг: по 10 мг/кг LPV + 5 мг/кг RTV 2 раза в день; >40 кг: по 400 мг LPV + 100 мг RTV (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в день</p>	<p>жидкая форма имеет низкий объем, но горький вкус; капсулы имеют большой размер, следует принимать с едой (так как даже пища с умеренным содержанием жира повышает биодоступность препарата в капсулах на 48%, в растворе на 80%)</p>	<p>диарея (обычно умеренная), тошнота; кожные сыпи; головная боль, слабость; гепатит; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией; раствор для приема внутрь содержит 42% этилового спирта</p>
<p>IDV индинавир (криксиван)</p>	<p>капсулы: 200 мг, 333 мг, 400 мг [хранить при комнатной температуре]</p>	<p>дети >1 года: по 500 мг/м² 3 раза в день; >13 лет: по 800 мг 3 раза в день; (NB! при использовании</p>	<p>при приеме с пищей сывороточная концентрация снижается на 77% (принимать за 1 час до или 2</p>	<p>кристаллурия, нефролитиаз, гематурия; асимптомная гипербилирубинемия; гастроинтестиналь</p>

		IDV в сочетании с низкими дозами RTV дозировка изменяется)	часа после еды, или с нежирной пищей); повышенное потребление жидкости для профилактики нефролитолиза (подросткам и взрослым – до 1,5л/сутки, не газированные напитки)	ные нарушения; гепатит; редкие (астения, металлический вкус, гемолитическая анемия и тромбоцитопения, сыпь, алопеция); гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией
SQV саквинавир (SQV-SGC фортоваза, SQV-HGC инвираза)	капсулы: 200 мг [капсулы SQV-HGC хранить при комнатной температуре; SQV-SGC – предпочтительно в холодильнике, однако можно и при комнатной температуре (до 25 ⁰ C) до 3 месяцев]	дети >25 кг: SQV-SGC по 50 мг/кг 3 раза в день; >40 кг: SQV-SGC по 600 мг 3 раза в день; (SQV-HGC не назначают без усиления RTV); (NB! при использовании RTV для фармакокинетического усиления SQV: SQV 1000 мг + RTV 100 мг 2 раза в день или SQV 400 мг + RTV 400 мг 2 раза в день)	SQV-SGC следует принимать с пищей; при приеме SQV с RTV – нет влияния пищи	расстройства ЖКТ; головная боль; гепатит; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией; сыпь; фотосенсибилизация
RTV ритонавир (норвир)	капсулы: 100 мг [хранить в холодильнике или при комнатной температуре (до 25 ⁰ C) до 1 месяца]; сироп: 600 мг на 7,5 мл (80 мг/мл) [сироп категорически нельзя замораживать]	дети >1 года: 900 мг/м ² /сутки (постепенное наращивание дозы: первые 2 дня 250 мг/м ² 2 раза в день, 3-5 дни 300-325 мг/м ² 2 раза в день, 6-13 дни 350-375 мг/м ² 2 раза в день, с 14 дня 450 мг/м ² 2 раза в день); >13 лет: по 400 мг/м ² 2 раза в день (первые 2 дня 300 мг 2 раза в день,	принимать следует по возможности с пищей (повышение биодоступности на 15%, повышение переносимости), однако пища приобретает горький вкус (можно смешивать с маслом, заедать шоколадом или сиром)	расстройства ЖКТ (часто); парестезии периорально и на конечностях; гепатит; панкреатит; астения, головная боль, изменение вкуса; дислипидемия, гипергликемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией

		3-5 дни 400 мг 2 раза в день, 6-13 дни 500 мг 2 раза в день, с 14 дня 600 мг 2 раза в день); (NB! при использовании RTV для фармакокинетичес кого усиления действия других ИП дозировка его изменяется)		
APV ампренавир (агенераза)	капсулы: 50 мг и 150 мг; сироп: 15 мг/мл (NB! препарат в сиропе используют в более высоких дозах, сироп содержит пропиленгликоль) [хранить при комнатной температуре]	дети >4лет но <50кг: капсулы по 20 мг/кг 2 раза в день (сироп по 1,5 мл/кг 2 раза в день); >13 лет и >50кг: капсулы по 1200 мг 2 раза в день (сироп по 1400 мг 2 раза в день); (NB! при применении APV в сочетании с низкими дозами RTV дозировка изменяется)	сироп горький, требуется принимать большой объём; капсулы либо крупные (трудно глотать), либо мелкие (необходимо принимать несколько); может приниматься с пищей, но только нежирной (при приеме с жирной пищей сывороточная концентрация APV снижается на 21%)	расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), сыпь, оральные парестезии, головная боль, астения; гепатит; гипергликемия, дислипидемия, липидистрофия; кровоточивость у больных гемофилией; NB! сироп содержит пропиленгликоль (противопоказан беременным, детям <4 лет, пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, получающим терапию метронидазолом или дисульфирамом)

Выявление и лечение побочных эффектов АРВ препаратов

Возможен различный подход к классификации побочных эффектов (ПЭ) АРТ. Целесообразно выделять основные группы ПЭ АРТ, ПЭ различных классов АРТ, и отдельных препаратов. Важно выделить наиболее тяжелые ПЭ, требующие отмены препарата.

С учетом патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования ПЭ АРТ, выделяют:

- митохондриальную дисфункцию (лактатацидоз, гепатотоксичность, панкреатит и периферические нейропатии);
- метаболические нарушения (липодистрофия, перераспределение жировой ткани, гиперлипидемия, гипергликемия и инсулинорезистентность, остеопения, остеопороз, остеонекроз);
- гематологические проявления вследствие миелосупрессии (анемия, нейтропения, тромбоцитопения);
- аллергические реакции (кожные сыпи и реакции гиперчувствительности);
- гастроинтестинальные эффекты и ряд других.

ПЭ у детей встречаются реже, чем у взрослых (например, у детей реже наблюдаются клинически выраженные симптомы гепатотоксичности невирапина).

ПЭ дифференцируют по тяжести: угрожающие жизни, очень тяжелые, тяжелые, среднетяжелые, легкие; по срокам развития: регистрирующиеся в начале лечения и поздние, а также возникающие в различные сроки терапии.

При появлении ПЭ АРВ-препаратов следует:

- Оценить тяжесть ПЭ.
- Определить, вызван ли ПЭ АРВ-препаратами или другими лекарственными средствами.
- Учесть сопутствующие заболевания (например, причиной желтухи могут быть не только АРВ-препараты, но и вирусный гепатит), поскольку не все проблемы, возникающие на фоне АРТ, обусловлены АРВ-препаратами.
- Тактика ведения пациентов зависит от тяжести ПЭ.

Тяжелые, угрожающие жизни ПЭ. Немедленно отменить все АРВ-препараты и начать соответствующее лечение. После улучшения состояния АРТ можно возобновить, заменив препарат, вызвавший ПЭ, на другой. Угрожающие жизни ПЭ встречаются очень редко, в основном такая ситуация возникает при фульминантной гиперлактатемии.

Тяжелые ПЭ. Заменить вызвавший ПЭ препарат, не прекращая АРТ. Такие ПЭ также редки, наиболее распространена ситуация, когда развивается липодистрофия или нейропатия при длительном лечении ставудином.

ПЭ средней тяжести. Нужно стараться продолжать АРТ, насколько это возможно; если симптоматическое лечение не помогает, можно заменить один из препаратов.

Легкие ПЭ бывают неприятными, но не требуют замены терапии. При легких и умеренных ПЭ указать на важность точного соблюдения режима лечения, несмотря такие проявления токсичности.

Следует подчеркнуть, что тяжелые, угрожающие жизни осложнения встречаются очень редко; острые, краткосрочные осложнения выявляются в течение первых нескольких месяцев лечения, и редко бывают тяжелыми, угрожающими жизни больного, однако могут вызвать много жалоб у

пациента и снизить приверженность. Хронические или продолжительные ПЭ могут возникнуть в любые сроки терапии, хотя чаще формируются после нескольких месяцев лечения.

К жизнеугрожающим ПЭ относят: лактатацидоз, реакции гиперчувствительности, тяжелую сыпь, включая синдром Стивенса-Джонсона, тяжелые формы гепатотоксичности, острый панкреатит, тяжелые формы анемии и нейтропении.

К ранним ПЭ, способствующим снижению качества жизни, относят гастроинтестинальную токсичность, поражение ЦНС, непрямую гипербилирубинемию, обусловленную ИП.

К хроническим отдаленным ПЭ, регистрирующимся в отдаленные сроки терапии, относят метаболические нарушения: липодистрофию, перераспределение жировой ткани, гиперлипидемию, гипергликемию и инсулинорезистентность, остеопению, остеопороз, остеонекроз периферическую полинейропатию, а также поражение почек и кардиоваскулярную патологию.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ).

ВСВИ развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с очень низким исходным уровнем лимфоцитов CD4, и у детей встречается реже, чем у взрослых. Симптомы ВСВИ сходны с симптомами оппортунистических инфекций. Обычно они появляются в первые три месяца активной АРТ на фоне быстрого подъема уровня лимфоцитов CD4. В некоторых случаях восстановление иммунитета приводит к появлению атипичных проявлений некоторых оппортунистических инфекций. Частота ВСВИ – около 10%. Атипичный микобактериальный комплекс и ЦМВ-инфекция – наиболее частые оппортунистические инфекции. Рекомендуется продолжение АРТ с включением схем лечения оппортунистических инфекций. Низкие дозы ГКС могут быть назначены

при необходимости. АРТ отменяется в случаях нерегулярного приема из-за ПЭ, связанных с лечением оппортунистических инфекций (ЦМВ, ВПГ, кандидозный эзофагит с выраженной болью).

Общие побочные эффекты классов АРВ-препаратов представлены в табл.1.

Таблица 1

Общие побочные эффекты классов АРВ препаратов

Класс	Возможные побочные эффекты
НИОТ	<ul style="list-style-type: none"> • редкие, но тяжелые (и потенциально жизненно опасные) случаи лактатацидоза и стеатоза печени • липодистрофия (самая высокая частота у ставудина)
ННИОТ	<ul style="list-style-type: none"> • редкие, но серьезные (и потенциально жизненно опасные) случаи кожных проявлений, включая синдром Стивенса-Джонсона, и гепатотоксичности • сыпь • лекарственные взаимодействия • неврапин – гепатотоксичность (может быть тяжелой и угрожающей жизни) • ифавиренц - нейropsychиатрические, тератогенность у приматов (FDA беременность класс D)
ИП	<ul style="list-style-type: none"> • метаболические осложнения, включая дислипидемию, перераспределение жировой ткани и липодистрофию, инсулинорезистентность; • возможно повышение риска кровоточивости у больных гемофилией • остеопороз, остеопении и аваскулярного некроза • гиперлипидемия • инсулирорезистентность и сахарный диабет • липодистрофия • повышение печеночных ферментов • лекарственные взаимодействия

1. Угрожающие жизни побочные эффекты

1.1. Лактатацидоз

При использовании НИОТ относительно часто (15 - 35%) регистрируется хроническая и бессимптомная умеренная гиперлактатемия (2,1 - 5,0 ммоль/л), симптоматическая гиперлактатемия регистрируется существенно реже (0,2 - 2,5%), а синдром лактатацидоз/стеатоз выявляется совсем редко - 0,13 - 0,8%. Наиболее частая причина - использование свыше 6 месяцев терапии ddI и/или d4T. Летальность вследствие лактатацидоза высока: 33 - 57%. Лактатацидоз/стеатоз печени развивается вследствие митохондриальной дисфункции, индуцированной НИОТ. НИОТ имеют различной степени выраженности сродство к ДНК полимеразе гамма, *in vitro* - максимально выраженное для ddC, далее - ddI, d4T, и ZDV; ЗТС, АВС. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) имеет минимальную аффинность к митохондриальной полимеразе. Итогом является гиперпродукция ионов водорода, которые способствуют вначале клеточному, а затем - системному метаболическому ацидозу.

В норме клиренс лактата осуществляется через печень или почки, но при избыточной продукции лактата или предшествующем поражении печени или почек, наступает аккумуляция лактата и водорода. Стеатоз развивается вторично, вследствие ингибиции окисления жирных кислот с формированием микровезикулярной жировой дистрофии.

Тяжелое нарушение функции митохондрий сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза - частым развитием гипераммониемии, лактацидоза, гипогликемии, присоединением диспепсических явлений и синдрома полинейропатии, а также стеатогепатита.

Ведение пациентов с лактатацидозом представлено в табл. 2.

Ведение пациентов с лактатацидозом

препараты	НИОТ риск: длительность НИОТ, низкий уровень CD4, ожирение
клиническая симптоматика	Бессимптомные формы
	Симптомные формы. Начало может быть острым или подострым. Заболевание развивается на 1-м - 20-м мес. от начала лечения, в среднем – спустя 4 мес. Начальные симптомы варьируемы: общая слабость и недомогание, гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль, гепатомегалия, анорексия и/или внезапная необъяснимая потеря веса), респираторные симптомы (тахипноэ и диспноэ) или неврологические симптомы (включая мышечную слабость). У некоторых пациентов регистрируется полиорганная недостаточность: фульминантный гепатит, острый панкреатит, дыхательная недостаточность.
наблюдение за развитием	Оценка по появлению клинической симптоматики Контроль сыровоточного лактата, бикарбоната, кислотно-основного состояния (КОС), функциональных печеночных проб, амилазы, липазы, УЗИ или КТ органов брюшной полости по показаниям (при стеатозе, панкреатите).
ведение пациентов	<p><i>NB! Если нет возможности определить содержание лактата, а на основании клинической симптоматики нельзя исключить лактатацидоз, отменить АРТ.</i></p> <p><i>Лактат < 2.0 ммоль/л и нормальные показатели бикарбоната:</i> продолжить АРТ, наблюдение за симптомами заболевания</p> <p><i>Лактат 2.1-5.0 ммоль/л (подтверждено при повторном тестировании):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •АРТ может быть продолжена под контролем клиничко-биохимических показателей или •временно приостановить АРТ с клиничко-биохимическим наблюдением <p><i>Лактат > 5.0 ммоль/л (подтверждено при повторном тестировании):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •Отменить АРТ (после отмены АРТ симптомы лактатацидоза могут сохраняться и прогрессировать) •Поддерживающая терапия (в/в инфузионная терапия, оксигенация тканей, респираторная поддержка по показаниям) •Коррекция КОС с введением бикарбонатов, высокие дозы витамина В1, В2, пероральные антиоксиданты, (L-карнитин, витамин С). <p>При улучшении клинических и лабораторных данных: АРТ может быть возобновлена: Исключить схемы с НИОТ, при необходимости использовать АВС или TDF или (ЗТС, FTC).</p> <p><i>Предпочтение отдавать схемам с ННИОТ и ИП</i></p> <p>Тщательное мониторингирование с определением лактата не менее 3 мес.</p>

1.2. Острый панкреатит

Панкреатит развивается в 1-7% случаев при терапии ddI. По некоторым данным, частота его может достигать 23% при длительном назначении препарата. Риск развития коррелирует с дозой препарата и стадией заболевания, а также увеличивается при наличии в анамнезе панкреатита. Ведение пациентов с острым панкреатитом представлено в табл.3.

Таблица 3

Ведение пациентов с острым панкреатитом

<i>препараты</i>	ddI+d4T, ddI, d4T; реже ddC, (ЗТС – у детей)
<i>клиническая симптоматика</i>	тошнота, рвота, абдоминальная боль возможен лактацидоз
<i>факторы риска</i>	Панкреатит в анамнезе, гипертриглицеридемия, использование ddI с d4T, рибавирина Использование ddI + TDF, без редукции дозы ddI
<i>наблюдение за развитием</i>	определение активности панкреатической амилазы крови, определение активности липазы крови при появлении болей в животе или тошноты
<i>ведение пациентов</i>	АРТ отменить, купирование боли, парентеральное питание АРТ возобновляется после исчезновения клиники острого панкреатита; используемый ранее НИОТ следует заменить на не обладающий панкреатотоксичностью (например, на ZDV, ABC)

1.3. Реакции гиперчувствительности и кожные реакции

Реакции гиперчувствительности и кожные реакции обычно развиваются через несколько недель от начала лечения. Появление высыпаний – относительно частая форма нежелательных реакций при применении ННИОТ. Их частота составляет 15-20% при назначении NVP и DLV и 8-10% при назначении EFZ. Как правило, высыпания возникают на 1-3-й нед. терапии. Экзантема является причиной отмены препарата в 7% случаев при использовании NVP и в 2% случаев при терапии EFZ. Наибольшее клиническое значение имеет развитие синдрома Стивенса - Джонсона, который может заканчиваться летальным исходом.

Реакции гиперчувствительности могут развиваться в ответ на применение представителя любого класса АРВ препаратов, но более типичны для ННИОТ (NVP, EFZ и DLV), ABC (НИОТ) и APV (ИП).

Реакции гиперчувствительности обычно проявляются в виде эритематозных, макулопапулезных зудящих высыпаний, имеющих тенденцию к слиянию; их появлению нередко предшествует повышение температуры тела. Элементы обычно локализуются на туловище или конечностях и возникают спустя 1 -3 нед от начала терапии. При наличии аналогичных реакций в анамнезе время развития реакций гиперчувствительности может сокращаться.

Редко встречаются такие клинические проявления, как миалгии, мышечная слабость, язвенные поражения слизистых. Еще реже (<5%) возникают синдром Стивенса - Джонсона (<0,5%), токсический эпидермолиз, безжелтушный гепатит, острый интерстициальный нефрит, острый интерстициальный пневмонит. Приблизительно в 50% случаев реакции гиперчувствительности на АРВ препараты проходят самостоятельно, даже при продолжении приема препарата. Терапия АРВ препаратами должна быть прекращена в случаях, когда поражение распространяется на слизистые, появляется кожная сыпь в виде пузырей и везикул, наблюдается эксфолиация, повышается активность трансаминаз печени в 5 раз и более, лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$, выраженный кожный зуд. В качестве симптоматической терапии используются антипиретики и противозудные препараты по показаниям. Кортикостероиды не предотвращают развитие реакций гиперчувствительности.

Повторное назначение АРВ препаратов, ранее вызвавшего реакцию, допустимо для группы ННИОТ в условиях стационара, если предшествующая реакция не была тяжелой. Повторное применение АВС категорически противопоказано в связи с возможностью развития летального исхода.

Другие препараты также могут способствовать развитию **реакций гиперчувствительности: триметаприм-сульфаметоксазол, бета-лактамы антибиотики, противотуберкулезные препараты** и др.

Гиперчувствительность к АВС чаще регистрируется у пациентов с генотипом HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3. HLA-DRB1*0101 генотип ассоциирован с поражением печени и системными проявлениями при лечении NVP пациентов с лимфоцитами CD4 > 25%.

Ведение пациентов с реакцией гиперчувствительности, а также тяжелой сыпью / синдромом Стивенса-Джонсона представлено в табл. 4, 5.

Таблица 4

Ведение пациентов с реакцией гиперчувствительности

<i>препараты</i>	наиболее часто АВС, NVP, APV
<i>клиническая симптоматика</i>	АВС: остро возникают неспецифические респираторные и гастроинтестинальные симптомы, в т.ч. слабость, миалгия, тошнота. Рвота, диарея. Боль в животе, фарингит. Кашель, одышка, лихорадка с или без сыпи; Нарастание симптомов вскоре после приема абакавира, обычно симптомы появляются в первые 6-8 недель лечения NVP: системные проявления – лихорадка, миалгия, артралгия, гепатит, иногда сыпи.
<i>Наблюдение за развитием</i>	Клиническое наблюдение непосредственно после старта АРТ. Повышение активности аминотрансфераз. Эозинофилия.
<i>Ведение пациентов</i>	отмена АРТ до исчезновения симптомов, патогенетическое лечение; препарат, вызвавший развитие гиперчувствительности, более назначаться не должен; при возобновлении АРТ АВС может быть заменен на другой НИОТ, при исключении NVP переходят на схемы, основанные на ИП или НИОТ

Ведение пациентов с тяжелой сыпью / синдромом Стивенса-Джонсона

<i>препараты</i>	ННИОТ (NVP > EFZ), существенно реже: APV, fAPV, ABC, DRV, ZDV, ddI, IDV, LPV/r, ATV
<i>клиническая симптоматика</i>	<p>Сыпь обычно появляется в первые 2-4 недели лечения, обычно макулопапулезная со сливанием, более яркая на туловище и ногах, возможно сочетание с зудом и лихорадкой; развитие синдрома Стивенса-Джонсона описано у 0,3% пациентов, получающих NVP</p> <p>Легкая или умеренно выраженная: ярко-красная, пятнисто-папулезная, сливная, чаще всего на туловище и руках; отсутствие общих симптомов.</p> <p>Тяжелая сыпь: диффузная эритема, десквамация эпидермиса, отек Квинке или реакция по типу сывороточной болезни, либо сыпь с общими симптомами (лихорадка, высыпания на слизистой рта, волдыри, отек лица, конъюнктивит).</p> <p>Угрожающий жизни синдром Стивенса—Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)</p>
<i>наблюдение за развитием</i>	<p>наблюдение в первые 2-4 нед. лечения; назначение NVP в низких дозах в течение первых 2 нед. приема снижает вероятность развития сыпи</p> <p>пациент должен быть информирован о необходимости посещения врача при появлении сыпи</p> <p>Избегать ГКС при повышении дозы NVP – способствует повышению частоты высыпаний</p>
<i>ведение пациентов</i>	<p>при появлении невыраженной сыпи в начальный период приема дозировка NVP не повышается до ее купирования; если сыпь более выраженная, но не сочетается с поражением слизистых и системными проявлениями, может быть назначен другой ННИОТ (например, замена NVP на EFZ, т.к. как обычно нет перекрестной токсичности);</p> <p>При тяжелой и угрожающей жизни сыпи все APB-препараты и другие препараты, способствующие гиперчувствительности (ко-тримоксазол и др.) отменяется до исчезновения симптомов.</p> <p>NB! NVP в дальнейшем больному не назначать!</p> <p>После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив невирапин на другой препарат. Большинство специалистов не назначают ННИОТ пациентам, у которых при лечении невирапином развился тяжелый или угрожающий жизни синдром Стивенса—Джонсона.) и лечение возобновляется препаратами других классов (НИОТ, ИП).</p> <p>Используется интенсивная патогенетическая терапия: внутривенные инфузии, при необходимости – парентеральное питание, купирование боли, антипиретики, уход за кожей, эмпирическая антибактериальная терапия при подозрении бактериального суперинфицирования.</p> <p>К возможным тактикам лечения относят: ГКС, в/в иммуноглобулин.</p>

1.4. Миелосупрессия

Гематотоксичность является одной из самых частых нежелательных реакций при применении НИОТ. Клинически проявляется в дозозависимом угнетении функции костного мозга и, как следствие, развитии анемии или нейтропении. Частота развития гематотоксичности колеблется в зависимости от стадии заболевания и дозы ZDV: анемия - 1-29%, нейтропения - 2-47% случаев. Анемия, как правило, возникает на 2-4-й нед., а нейтропения на 6-8-й нед. от начала терапии. Факторами риска развития анемии являются снижение количества CD4 клеток, предшествующая анемия, нейтропения, дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты. При развитии выраженной анемии ($Hb \leq 70$ г/л) и/или нейтропении (общее количество лейкоцитов $\leq 1,5-2 \times 10^9$ /л) ZDV отменяют, заменив на абакавир или другой НИОТ. Режим TDF+FTC практически не способствует гематотоксичности.

Одновременно отменяются другие препараты, способствующие угнетению костного мозга (табл.6). Коррекция анемии гематрансфузиями.

При невозможности отмены ZDV назначают гемопоэтические факторы роста (эритропоэтин, ГМ-КСФ: филгастрим).

Таблица 6

Препараты, способствующие гематологическим осложнениям

АРВ	ZDV, 3TC, ddI, ddC
Противовирусные	ганцикловир, фоскарнет, цидофовир
Противогрибковые	флюцитозин, амфотерицин В
Антипневмоцистные	Сульфаниламиды, триметоприм, пиреметамин, пентамидин
Противоопухолевые	Винбластин и др.
Используемые для лечения гепатита С	Рибавирин, интерферон

2. Ранние побочные эффекты

2.1. Гастроинтестинальные побочные эффекты

Являются наиболее частыми среди всех ПЭ. Могут возникать при использовании практически всех АРВ препаратов (НИОТ, ННИОТ, ряда ИП). Обычно регистрируются в начале лечения.

Больные жалуются на абдоминальные боли, потерю аппетита, диарею, тошноту, рвоту, метеоризм, изжогу, запоры. Тошнота – наиболее частый симптом при использовании схем терапии, содержащих ZDV. Диарея наиболее часто встречается при применении ZDV, ddI, всех ИП (особенно NFV, SQV и LPV/r).

Возможны ПЭ в виде дегидратации и снижения массы тела. Возможно нарушение всасывания АРВ препаратов из ЖКТ, что затрудняет достижение их терапевтических концентраций в крови.

Гастроинтестинальные симптомы представляют собой важные ПЭ, снижающие качество жизни, активность, нутритивный статус, аппетит, массу тела. Однако гастроинтестинальные симптомы, как правило, купируются самостоятельно и не требуют прерывания терапии, редко бывают тяжелыми. Вместе с тем гастроинтестинальные симптомы способствуют снижению приверженности.

Ведение пациентов с гастроинтестинальными ПЭ представлено в табл.7
Таблица 7

Ведение пациентов с гастроинтестинальными ПЭ

<i>препараты</i>	Многие препараты: ИП, ZDV, ddI
<i>клиническая симптоматика</i>	наиболее частые ПЭ, обычно регистрируются в начале лечения; тошнота при применении ZDV, диарея – ZDV, ddI, всех ИП (особенно NFV, SQV и LPV/r)
<i>наблюдение за развитием</i>	клиническое наблюдение, исключить другие причины (ЦМВ-колит, криптоспоридиоз, микроспоридиоз и др.)
<i>ведение пациентов</i>	симптоматическая терапия (лоперамид при диарее и др., панкреатические ферменты), в тяжелых случаях, при развитии дегидратации регидратация по общим правилам.

3. Гепатоксичность

Гепатоксичность может быть вызвана препаратом из любой группы АРТ. При назначении комбинации препаратов и с увеличением длительности приема проявления гепатотоксичности обычно возрастают, что может отражать наличие кумуляции токсичности. У 2-10% пациентов на АРТ из-за развития гепатотоксичности приходится прерывать терапию.

Выраженная гепатотоксичность с развитием печеночной недостаточности наблюдалась при назначении NVP и ИП IDV и RTV.

Пациентам с ранее имеющейся патологией печени эти лекарства следует назначать только под тщательным контролем.

Гепатотоксическое действие оказывают и другие лекарства в разные сроки их приема. Кроме того, на ухудшение функции печени влияют вирусные гепатиты, алкоголь и гепатотоксические препараты других групп.

Различные классы препаратов АРТ обуславливают различные патогенетические механизмы поражения печени.

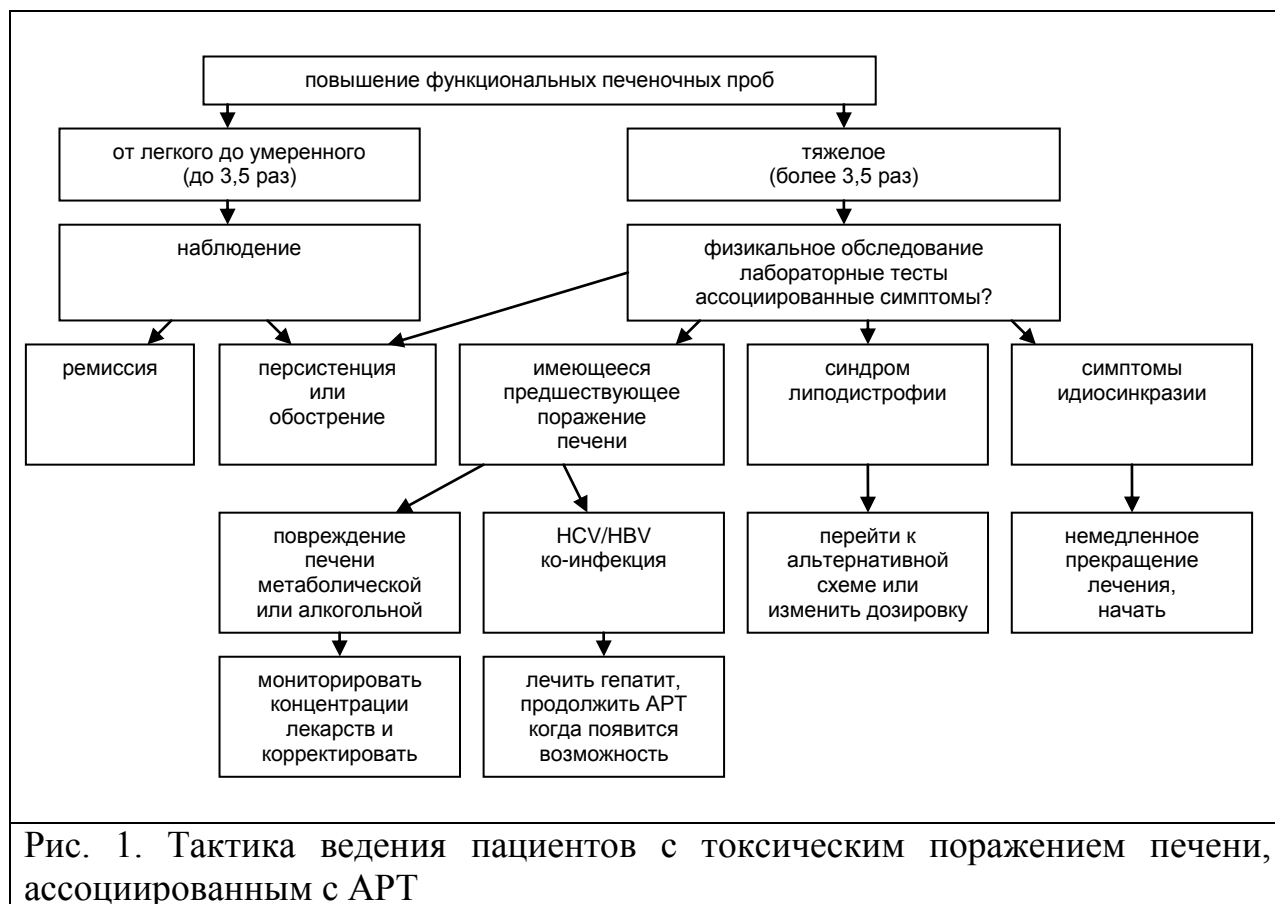
Контроль развития гепатотоксичности и тактика ведения пациентов

Необходим мониторинг развития гепатотоксичности в процессе проведения АРТ. Функциональные печеночные тесты следует контролировать раз в 2 недели в начале терапии NVP и ИП (более часто – у пациентов с ранее имеющейся патологией печени). При назначении других препаратов - достаточно ежемесячного контроля. При выявлении патологии печени следует исключить другие причины поражения печени: алкоголизм, вирусные гепатиты, обострение ХГВ при отмене ЗТС, FTC или TDF и т.д.

При клинически симптомном гепатите отменить АРТ (с осторожностью – у пациентов с ХГВ, получающих ЗТС, FTC и/или TDF) и другие потенциально гепатотоксические препараты.

После купирования симптомов гепатита и нормализации показателей АЛАТ вернуться к АРТ без потенциально гепатотоксических препаратов.

Тактика ведения при асимптомном гепатите представлена на рис.1:



Если активность печеночных ферментов умеренно повышена - (до 3,5 норм) при отсутствии клинических симптомов, лечение должно быть продолжено при условии соблюдения дальнейшего мониторинга показателей АЛТ.

Если активность печеночных ферментов повышена значительно ($> 3,5$ норм) – необходимо более детальное комплексное клиничко-биохимическое и инструментальное обследование.

При повышении АЛТ выше 10 норм АРТ должна быть отменена.

При развитии выраженной гепатотоксичности на фоне приема NVP и RTV требуется отмена препарата или использование только в качестве препарата фармакологической поддержки. При вызванной NFV, SQV, LPV выраженной гепатотоксичности вероятно следует произвести

редукцию дозы; должна мониторироваться сывороточная концентрация препаратов.

Тактика ведения гепатита, обусловленного NVP, ABC приведена в табл.8.

Таблица 8

Тактика ведения гепатита, обусловленного ННИОТ (чаще невирапином), НИОТ, ИП

<i>клиническая симптоматика</i>	<p>NVP - наибольший риск – в течение первых нед. лечения, может развиваться в течение 18 нед.</p> <p>Симптомы: острое начало с гриппоподобными симптомами: (миалгии, слабость, тошнота, рвота), абдоминальная боль, желтуха, лихорадка с или без сыпи, возможно прогрессирование до фульминантного гепатита с энцефалопатией.</p> <p>Около 1/2 случаев протекают с сыпью. У некоторых регистрируется DRESS синдром.</p>
<i>факторы риска</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Повышение показателя АЛТ или АСТ к началу лечения; •HBV и/или HCV ко-инфекция •ВИЧ (-) пациенты при NVP-постконтактной профилактике •Высокая концентрация NVP
<i>наблюдение за развитием</i>	<p>клиническое наблюдение непосредственно после старта АРТ</p> <p>Контроль активности АЛТ, АСТ (каждые две недели 1-2-й месяц, ежемесячно – 3 месяца, далее – раз в 3 месяца); эозинофилии.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Отменить NVP при появлении симптомов гепатита тяжелых кожных сыпях, гиперчувствительности •Контроль АСТ, АЛТ при появлении сыпи
<i>ведение пациентов</i>	<p>отмена АРТ и других гепатотоксических препаратов до исчезновения симптомов, патогенетическое лечение;</p> <p>NB! Поражение печени может прогрессировать после отмены АРТ, тщательное мониторирование функции печени – до исчезновения симптомов.</p> <p>Фульминантный гепатит может быстро прогрессировать и потребовать интенсивной терапии.</p> <p>NB! NVP в дальнейшем больному не назначать!</p> <p>После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив невирапин на другой препарат. Большинство специалистов не назначают ННИОТ пациентам, у которых при лечении невирапином развился тяжелый или угрожающий жизни синдром и лечение возобновляется препаратами других классов (НИОТ, ИП).</p>

Гепатотоксичность прочих препаратов

Целый ряд препаратов, используемых для лечения оппортунистических инфекций и опухолей, а также неспецифической патологии у ВИЧ-инфицированных, обладают гепатотоксичностью.

Из гепатотоксических препаратов необходимо отметить большинство противогрибковых (особенно амфотерицин В и кетоконазол), некоторые противопаразитарные (мебендазол, метронидазол, пентамидин) и некоторые антибактериальные средства (тетрациклины, спирамицин, эритромицин, нитрофурантоин, сульфаниламиды и ко-тримоксазол, рифампицин, изониазид).

Особенно следует избегать полипрагмазии при лечении различных сопутствующих состояний у пациентов, находящихся на АРТ.

3. Хронические отдаленные побочные эффекты

Хронические отдаленные ПЭ на фоне АРТ включают поражения периферической нервной системы, метаболические нарушения: перераспределение жировой ткани, липодистрофию, гиперлипидемию, гипергликемию и инсулинорезистентность, остеопению, остеопороз, остеонекроз, периферическую полинейропатию, а также поражение почек и кардиоваскулярную патологию. Большинство этих осложнений являются результатом длительной выживаемости, снижением частоты оппортунистических инфекций и более длительной АРТ.

3.1. Метаболические нарушения

Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе. Инсулинорезистентность с соответствующим клиническим симптомокомплексом коррелирует с развитием нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Ряд ИП, например, IDV,LPV/r могут способствовать прямому раннему эффекту инсулинорезистентности (табл.9). Снижение толерантности к глюкозе, развитие гипергликемии, сахарного диабета, диабетического кетоацидоза, декомпенсации

существующего сахарного диабета может развиваться у пациентов, длительно получающих ИП.

Таблица 9

Резистентность к инсулину

Препарат	ИП, особенно индинавир (IDV)
Клиническая картина	Повышение уровня глюкозы крови натощак (>126 мг/дл) ± симптомы сахарного диабета
Частота	3-5%; вероятность выше у пациентов, у которых есть больные диабетом родственники
Диагностика	Измерение уровня глюкозы крови натощак до начала терапии, через 3 месяца, затем каждые 3-6 месяцев
Лечение	Диета и физическая нагрузка, метформин или розиглитазон (эти препараты не вступают в лекарственные взаимодействия с ИП) при наличии показаний; может потребоваться инсулинотерапия. Можно перейти на схему АРТ, основанную на ННИОТ.

Гиперлипидемия (табл.10). Дислипидемия, ассоциированная с АРТ, включает: повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и различные изменения показателей липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Этиология нарушений липидного обмена – мультифакторная: ВИЧ-инфекция, АРТ, генетически детерминированная патология, изменения жировой ткани в организме. Изменения содержания триглицеридов и/или холестерина могут возникать также и независимо от клинических проявлений перераспределения жировой ткани. Способность вызывать гипертриглицеридемию выявлена для всех препаратов группы ИП, в большей степени она характерна для RTV. Из используемых ИП ATV в наименьшей степени индуцирует повышение триглицеридов. NVP и EFZ могут способствовать повышению уровня холестерина и ЛПНП. Следует подчеркнуть, что d4T является важным фактором риска повышения триглицеридов, и, в меньшей степени холестерина.

Гиперлипидемия

Препарат	ИП (кроме атазанавира) и ставудин (d4T). Распределение ИП в порядке убывания риска: TPV/r>LPV/r>NFV>FPV>IDV>SQV
Клиническая картина	Повышение уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП, триглицеридов; повышение триглицеридов особенно характерно для RTV, LPV/r и TPV/r. Развивается в течение нескольких недель от начала приема препарата.
Частота	Варьирует
Диагностика	Определение липидного спектра натошак перед началом терапии, через 3-6 месяцев, затем ежегодно.
Лечение	Следовать рекомендациям программ по борьбе с гиперхолестеринемией. Из статинов предпочтительнее назначать правастатин и аторвастатин (при расчете дозы статина следует учесть все лекарственные взаимодействия с АРВ препаратами, которые принимает пациент). Рассмотреть возможность перехода на схему АРТ, не включающую d4T и ИП (можно назначить ATV).

Синдром перераспределения жировой клетчатки (липодистрофия)

Изменения в распределении подкожной жировой клетчатки:

накопление жировой ткани и ее потеря – важные признаки у многих пациентов, длительно получающих АРТ (табл. 16, 17).

Липоатрофия – потеря периферической подкожно-жировой ткани в наиболее видимых участках тела, одно из наиболее значимых ПЭ АРТ, приводящих к негативным реакциям пациента. Уменьшение отложения жира выявляется на ягодицах, конечностях, лице; может появляться венозный рисунок на конечностях, развиваться липоматоз. Липоатрофия формируется на фоне использованием тимидиновых аналогов, в особенности ставудина (d4T) и, в меньшей степени, ZDV. Наиболее приемлема гипотеза о патогенезе липоатрофии, индуцированной НИОТ, - ингибция митохондриальной ДНК-полимеразы гамма адипоцитов, что в итоге приводит к атрофии адипоцитов.

Аккумуляция жировой ткани - характеризуется отложением жира преимущественно в области туловища, особенно верхней части спины и в области шеи (жировой горбик), увеличением объема грудной клетки («центральное ожирение»). У некоторых пациентов наблюдается распределение жировой ткани. В формировании этого феномена имеет значение прогрессирование ВИЧ-инфекции, факторы хозяина и лечение ИП, в особенности старыми препаратами (IDV).

3.2. Кардиоваскулярная патология - отдаленный риск ишемической болезни сердца

Предполагается, что повышение уровня триглицеридов и холестерина может способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда. В ряде публикаций описаны те или иные проявления ишемической болезни сердца (ИБС), которые авторы связывают с приемом ИП.

3.3. Остеонекроз и остеопороз

Остеонекроз (аваскулярные некрозы), остеопения. Аvasкулярные некрозы относят к поздним нежелательным реакциям АРТ. Предполагаемая частота развития данной реакции составляет 0,3-1,3%. Наиболее типичная локализация - головка плечевой кости, тазобедренные суставы. К факторам риска относят злоупотребление алкоголем, гиперлипидемию, терапию глюкокортикоидами, андрогенами.

Остеопения/остеопороз могут быть обусловлены ВИЧ/СПИД прогрессированием, гиперлактатемией (НИОТ), отсутствием физической нагрузки, недостатком/неправильным питания, кортикостероиды

3.4. Периферическая нейропатия

Периферические полинейропатии (табл. 11) наиболее часто вызываются такими НИОТ как ddC, ddI и d4T и проявляются симметричными дистальными нарушениями чувствительной и моторной функций. Пациенты жалуются на парестезии и боли в руках и ногах, которые обычно появляются после нескольких месяцев лечения. Периферические полинейропатии могут быть вызваны и непосредственно ВИЧ, однако связанные с АРТ полинейропатии проявляются намного раньше и развиваются за более короткий период времени.

Таблица 11

Периферические нейропатии

<i>препараты</i>	ddC, ddI, d4T
<i>клиническая симптоматика</i>	симметричные дистальные нарушения чувствительной и моторной функций (боль, покалывания, онемение в руках и ногах, потеря дистальной чувствительности, умеренная мышечная слабость и гипорефлексия), наблюдаемые обычно после нескольких месяцев лечения
<i>наблюдение за развитием</i>	осмотр невропатологом при появлении жалоб; устранение дополнительных факторов риска (дефицит витамина В12, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, нейротоксические препараты)
<i>ведение пациентов</i>	используемый ранее НИОТ следует заменить на не обладающий нейротоксичностью (например, на ZDV, ABC); симптомы обычно исчезают через 2-3 недели симптоматическая терапия: тиоктацид, улучшение микроциркуляции, препараты В6

3.5. Почечные нарушения

К нежелательным реакциям при применении ИП относятся поражения органов мочевыводящей системы - нефролитиаз и нефропатии (табл. 12). Нефролитиаз развивается при применении IDV и практически не встречается при использовании других АРВ препаратов.

Нефротоксическое действие — синдром Фанкони

Препарат	Тенофовир (TDF)
Клиническая картина	Почечная недостаточность ± синдром Фанкони На развитие побочного эффекта указывают повышение уровня креатинина, гипофосфатемия, глюкозурия, гипокалиемия, метаболический ацидоз без увеличения анионного интервала
Частота	Встречается преимущественно у пациентов с исходным нарушением функции почек, которым была неправильно подобрана доза TDF.
Диагностика	Анализы мочи, определение уровня креатинина каждые 3-6 мес.
Лечение	Поддерживающая терапия. Отмена TDF.

Вторая декада ART знаменуется повышением эффективности лечения и лучшей переносимостью АРВ препаратов. Активно развивается генодиагностика для выявления пациентов с риском развития некоторых жизнеугрожающих побочных эффектов. Снижение частоты метаболических ПЭ осуществляется заменой старых АРВ препаратов новыми, потенциально менее токсичными. В настоящее время важной задачей клинициста является проведение ART с максимальной переносимостью, мониторируя и своевременно корригируя ПЭ.

Обеспечение приверженности пациентов к лечению

1. Стратегии повышения приверженности

<i>Стратегии</i>	<i>Что подразумевают</i>
Отработка и УПРОЩЕНИЕ режима приема препаратов	Вместе с пациентом составить удобную для него схему приема препаратов, где оговорить время, частоту, количество и дозировку принимаемых препаратов Приведение схемы в соответствии с распорядком дня пациента Использование технических средств (пометки в еженедельнике, коробочки, будильники)
Предоставление ИНФОРМАЦИИ	Обсуждение лечения с врачом/ медсестрой (при регулярных визитах, а также при возникновении вопросов) Раздача информационных материалов (схемы, брошюры) и использование электронных ресурсов
Доверие врачу и реальное ПОНИМАНИЕ пользы и вреда от терапии	Оценить вместе с пациентом ожидаемую пользу терапии, насколько реально начать проведение АРТ сейчас и какие возможные препятствия в проведении терапии Подчеркнуть, что правильный прием – залог эффективности терапии Обсудить как пациент будет себя стимулировать к правильному приему, в чем возникнут ограничения и как себя вести в непредвиденных обстоятельствах (поездки и др.)
Постоянное ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ с пациентом и членами его семьи	Активное слушание пациента, предоставление пациенту ясных прямых сообщений Вовлечение пациента в принятие решений Напоминания пациенту о выполнении режима терапии и о запланированных встречах (по телефону, e-mail и др.) Удобство для пациента предоставляемой помощи, составление расписания визитов Оценка ментального статуса и социальной адаптации пациента Командность: привлечение других специалистов, визиты к пациенту домой, поддержка семьи, консультирование
ДОСТУПНОСТЬ уровня предоставляемой информации	Обучение пациента должно проводиться на уровне, который ему доступен, с учетом социальных и культурных особенностей
ОЦЕНКА приверженности	Со слов пациента (чаще всего) Подсчет таблеток, измерение концентрации лекарств в крови и моче

2. Сложности в обеспечении приверженности к АРТ и их преодоление

проблема	что делать
если вам неудобно принимать препараты в присутствии других людей, например, на работе	заранее продумайте, кому вы расскажете о принимаемой терапии, а кому нет; продумайте, где можно незаметно принять препараты на работе

если нет возможности полноценно пообедать среди рабочего дня, а дневную дозу препаратов нужно принимать с пищей	всегда берите с собой бутерброды или что-то перекусить
если все-таки нет никакой возможности принимать препараты с пищей в обед	поговорите с врачом: возможно, он назначит вам схему лечения, в которой принимать препараты можно не 3, а только 2 раза в сутки (утром и вечером), или схему с препаратами, которые можно принимать без пищи
если вы уезжаете из города (на дачу, в отпуск, в командировку)	обязательно подумайте о планируемом путешествии заранее; получите у врача необходимое количество препаратов для того, чтобы лечение не прерывалось
если впереди праздники, выходные или другое нерабочее для поликлиники время	следите, чтобы дома имелся определенный запас препаратов – это позволит избежать того, что вы случайно останетесь без лекарств, не смог их вовремя получить в поликлинике
если вы забыли принять одну дозировку препаратов	если прошло не более 2 часов – примите пропущенную дозировку и далее в положенное время – следующую дозировку: если прошло более 2 часов – то просто далее в положенное время примите следующую дозировку (ни в коем случае не принимайте двойную дозу)
если вы наркопотребитель и «сорвались»	если начата терапия ВИЧ-инфекции – она не должна прерываться; если вы не уверены в себе, в том, что сами сможете ответственно принимать препараты – попросите, чтобы кто-то из близких в сложные для вас моменты помогал вам с приемом препаратов; обсудите с врачом-наркологом, есть ли возможность вашего участия в программе заместительной терапии
если знакомые советуют вам начать новую диету	ВИЧ-позитивный человек должен питаться полноценно, а не «сидеть на диетах»; если вы хотите что-то изменить в своем рационе питания – проконсультируйтесь с врачом
если знакомые советуют вам попринимать травяные препараты или биологически активные добавки (БАДы)	БАДы и многие лечебные травы могут плохо влиять на усвояемость препаратов против ВИЧ-инфекции – на время терапии лучше от них воздержаться
если вам неприятен вкус таблеток или вы не можете их глотать из-за большого размера или количества таблеток	обсудите с врачом – существует ли возможность заменить один из препаратов на другой (с менее неприятным вкусом, в более мелких таблетках)
если вы опасаетесь развития побочных эффектов	при проведении терапии по современным схемам у людей, у которых развитие ВИЧ-инфекции не зашло слишком далеко, частота развития побочных эффектов не очень высока; кроме того, за развитием большинства побочных эффектов можно следить, а при появлении – вовремя их устранять
если у вас развились побочные эффекты	не прекращайте принимать терапию самостоятельно без совета врача, если у вас развились рвота, понос, недомогание, легкая сыпь – обычно они неопасны и быстро проходят; вместе с тем, обязательно проконсультируйтесь с врачом, так как некоторые побочные эффекты могут быть

	серьезными и требовать отмены/замены препаратов
если у вас не складываются взаимоотношения с вашим врачом	в проведении АРТ заинтересованы прежде всего вы – поэтому постарайтесь установить с врачом взаимоуважительные доверительные отношения; если этого все-таки не получилось – найдите другого врача, которому вы можете доверить заботу о своем здоровье
если вам кажется, что лечение не приносит результата	в отличие от болезни, здоровье – незаметное состояние, и действительно, ощущение бессмысленности проведения АРТ иногда может появляться; чтобы с ним справиться, вспомните, как вы себя чувствовали до лечения и как после его начала, поговорите с врачом об улучшении показателей ваших лабораторных обследований на фоне лечения, поговорите со своими близкими о планах на будущее
если вы негативно настроены не только к лечению, но и ко всему окружающему	возможно это депрессия, и поможет общение с психологом и назначение специальных лекарств
если у вас есть желание поговорить с людьми, которые как и вы принимают АРТ	в конце данного буклета приведены контакты группы взаимопомощи ВИЧ-позитивных людей, где вы можете обсудить наболевшее с людьми, оказавшимися в сходном с вашим положении и также принимающими АРТ