



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## **ВИЧ-инфекция у взрослых**

МКБ 10: **B20,B21,B22,B23,B24, Z21**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP79**

Год утверждения: **2017**

Профессиональные ассоциации:

- **Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции**

|  |    |
|--|----|
| Оглавление   |    |
| Ключевые слова .....   | 3  |
| Список сокращений.....   | 4  |
| Термины и определения.....   | 7  |
| 1. Краткая информация .....  | 9  |
| 2. Диагностика .....   | 18 |
| 3. Лечение.....  | 23 |
| 4. Реабилитация .....  | 41 |
| 5. Профилактика .....  | 41 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания..... | 45 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи .....                          | 46 |
| Список литературы.....   | 48 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы .....                                 | 49 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....       | 50 |
| Приложение А3. Связанные документы .....                                   | 52 |
| Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....                             | 53 |
| Приложение В. Информация для пациентов .....                               | 53 |
| Приложение Г. ....   | 53 |

**Ключевые слова**

- Антиретровирусная терапия
- ВИЧ-инфекция
- Взрослые
- СПИД

**Список сокращений**

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АРВП – антиретровирусные препараты

АРТ – антиретровирусная терапия

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка – количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВСВИС – воспалительный синдром восстановления иммунной системы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ИП – ингибиторы протеазы ВИЧ

ИП/г – ингибиторы протеазы ВИЧ, комбинированные с ритонавиром (усиленные)

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ-инфекцией

МКБ-10 – Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра

НИОТ – нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РК – Российская классификация ВИЧ-инфекции

РНК – рибонуклеиновая кислота

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ССС – сердечно-сосудистая система

Ф-АЗТ – Фосфазид

ФКД – фиксированная комбинация доз

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ЦНС – центральная нервная система

ЗТС – Ламивудин

АВС – Абакавир

АВС /ЗТС – АБАКАВИР/ламивудин (ФКД)

АВС/АЗТ/ЗТС – абакавир/зидовудин/ламивудин (ФКД)

АТV – Атазанавир

АЗТ – Азидотимидин, зидовудин

CD4 – Т-лимфоциты с рецептором CD4+

d4Т – Ставудин

ddI – Диданозин

DRV – Дарунавир

EFV – Эфавиренз

ETR – Этравирин

FPV – Фосампренавир

FTC – Эмтрицитабин

IDV – Индинавир

LPV/RTV – Лопинавир/ритонавир (ФКД)

MVC – Маравирок

NFV – Нелфинавир

NVP – Невирапин

RAL – Ралтегравир

RPV – Рилпивирин

RPV/TDF/FTC - РИЛПИВИРИН/тенофовир/эмтрицитабин (ФКД)

RTV, r – Ритонавир

SQV-INV – Саквинавир-инвираза (твердые капсулы)

TDF – Тенофовир

ZDV – Зидовудин, азидотимидин

## Термины и определения

**Антиретровирусная терапия (АРТ)** – этиотропная терапия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), позволяющая добиться контролируемого течения заболевания, назначаемая пожизненно и основанная на одновременном использовании нескольких антиретровирусных препаратов, действующих на разные этапы жизненного цикла ВИЧ.

**Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)** – возбудитель ВИЧ-инфекции из группы ретровирусов, вызывающий постепенное развитие иммунодефицита.

**Вирусная нагрузка (ВН)** – количество вируса в материале пациента (плазма, ликвор и т.д.), определяемое с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и выраженное в количестве копий рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ в 1 миллилитре (мл) плазмы;

**Вирусная супрессия** – цель АРТ, заключающаяся в снижении и поддержании вирусной нагрузки ниже уровня, выявляемого имеющимися тестами.

**Иммунный статус (ИС)** – оценка состояния иммунной системы. При ВИЧ-инфекции исследуют процентное содержание и абсолютное количество иммунных клеток регуляторного звена (хелперные Т-лимфоциты и супрессорные Т-лимфоциты) и эффекторного звена (цитотоксические Т-лимфоциты), наиболее важных в патогенезе заболевания. Используется для мониторинга естественного течения ВИЧ-инфекции и оценки эффективности АРТ.

**Иммуноблотинг (ИБ)** – лабораторный иммунологический метод определения антител в крови к различным белкам ВИЧ. Вследствие высокой специфичности используется как подтверждающий метод после получения положительного результата на этапе скрининга.

**Иммунорегуляторный индекс (ИРИ)** – соотношение абсолютного количества  $CD4^+$ - и  $CD8^+$ - Т-лимфоцитов. У здоровых лиц значение ИРИ равно или выше 1. При ВИЧ-инфекции происходит инверсия показателя за счёт снижения доли  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов; прогрессирование поражения иммунной системы сопровождается снижением ИРИ. Используется в прогностических целях.

**Иммуноферментный анализ (ИФА) и иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА)** – лабораторные иммунологические методы качественного определения в крови суммарных антител к ВИЧ. Вследствие высокой чувствительности используются в качестве скрининговых методов.

**Индекс массы тела (ИМТ)** – величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и, тем самым, косвенно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. Важен при определении адекватных доз фармакологических препаратов. Индекс массы тела рассчитывается по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = m / h^2$ , где  $m$  - масса тела в килограммах,  $h$  - рост в метрах.

**Люди, живущие с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ)** – собирательное понятие, определяющее принадлежность человека (людей) к группе инфицированных ВИЧ.

**Неопределяемый уровень ВН** – уровень вирусной нагрузки ВИЧ ниже порога определения тест-системы (рекомендуется использовать тест-системы с порогом чувствительности 50 копий/мл плазмы).

**Определяемый уровень ВН** – уровень вирусной нагрузки ВИЧ выше порога определения тест-системы (рекомендуется использовать тест-системы с порогом чувствительности 50 копий/мл плазмы).

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – лабораторный метод качественного и количественного определения генетического материала ВИЧ, основанный на использовании уникальности нуклеотидных последовательностей участков РНК/ДНК. Обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Качественное определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВИЧ в лимфоцитах крови используется у взрослых для раннего выявления ВИЧ-инфекции в установленном/предполагаемом периоде «серологического окна» (в первые недели после инфицирования, когда количество вырабатываемых специфических антител к ВИЧ в организме заразившегося человека недостаточно для выявления). Количественное определение РНК ВИЧ используется при выборе препаратов в составе схем АРТ, для оценки эффективности АРТ и с прогностической целью (см. «Вирусная нагрузка»).

**Серодискордантные пары** - пары, поддерживающие продолжительные сексуальные взаимоотношения, в которых только один из партнёров имеет ВИЧ-инфекцию.

**CD4** (кластер дифференцировки 4) – трансмембранный гликопротеин, молекула на поверхности регуляторных Т-лимфоцитов (Т-хелперов), которая в качестве корцептора участвует в осуществлении этими клетками иммунных функций и служит маркером при исследовании субпопуляций Т-лимфоцитов.

**CD4<sup>+</sup> – Т-лимфоциты (CD4)** – Т-лимфоциты-хелперы, выполняющие функции «дирижёров иммунного ответа».

**CD8** (кластер дифференцировки 8) – трансмембранный гликопротеин, молекула на поверхности эффекторных Т-лимфоцитов (цитотоксических лимфоцитов), которая в качестве корцептора участвует в осуществлении этими клетками иммунных функций и служит маркером при исследовании субпопуляций Т-лимфоцитов.

**CD8<sup>+</sup> – Т-лимфоциты (CD8)** – *Т-цитотоксические лимфоциты (Т-киллеры)* лизируют клетки - мишени, несущие чужеродные антигены или изменённые аутоантигены.



## 1. Краткая информация

### 1.1. Определение

**ВИЧ-инфекция** – антропонозное заболевание с контактным путем передачи, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа. Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной защиты являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что при отсутствии специфического лечения ведет к гибели инфицированного человека [2,5,7,8,9,10].

### 1.2. Этиология и патогенез

Вирус иммунодефицита человека, впервые выделенный в 1983 году, относится к семейству ретровирусов, особенностью которых является наличие фермента обратной транскриптазы, которая обеспечивает обратное направление потока генетической информации: от РНК к ДНК. Вирус содержит две нити РНК; ферменты, необходимые для его репликации (обратная транскриптаза, интеграз, протеаза); белки и гликопротеиды (gp41 и gp 120), образующие оболочки вируса. Характеризуется высокой изменчивостью. В настоящее время известны два типа вируса иммунодефицита человека, имеющие некоторые антигенные различия – ВИЧ-1 и ВИЧ-2; последний встречается в основном в Западной Африке.

Вирус проникает в клетки, имеющие на поверхности рецептор CD4 (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфатических узлов, микроглия) путем связывания его гликопротеидов с молекулой CD4 и хемокиновыми рецепторами. В клетке происходит преобразование РНК ВИЧ в ДНК (обратная транскрипция), которая в ядре клетки-хозяина встраивается в ДНК при помощи вирусного фермента интегразы. Образующиеся в клетке белки ВИЧ подвергаются воздействию фермента протеазы, который делает их функционально способными. После сборки вирионы покидают клетку. Таким образом, клетка – хозяин превращается в «машину» для производства новых вирионов (ВИЧ обладает очень высокой репликативной активностью).

Поражение Т-лимфоцитов хелперов (CD4<sup>+</sup>-лимфоциты) приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, ее функциональной несостоятельности, постепенному истощению и как результат – прогрессирующему иммунодефициту.

Большое количество циркулирующих в крови вирусных частиц («вирусная нагрузка») определяет вероятность быстрого снижения количества иммунных клеток. Имеется четкая связь между темпом снижения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациента.

В результате нарушения функции Т-лимфоцитов хелперов происходит спонтанная активация В-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции неспецифических иммуноглобулинов и нарастанию концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

Результатом нарушений в иммунной системе является снижение сопротивляемости организма болеющего, развивается широкий спектр вторичных заболеваний: вторичные (оппортунистические) инфекции, онкологические, гематологические и лимфопролиферативные заболевания.

Характерным для ВИЧ-инфекции является хроническое воспаление с поражением всех органов и систем: аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и метаболические нарушения приводят к поражению эндотелия сосудов и соединительной ткани с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной и костно-суставной патологии.

Все это обуславливает полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики.

### **1.3. Эпидемиология**

Источником инфекции является человек, инфицированный ВИЧ, в любых стадиях заболевания. Роль инфицированного человека как источника инфекции возрастает в раннюю и позднюю стадии болезни (стадия первичных проявлений и стадия вторичных заболеваний с выраженным нарушением иммунореактивности).

Пути передачи вируса: естественные (половой, от матери ребенку) и искусственный (парентеральный - инъекционный, трансфузионный, трансплантационный).

Вирус передается через кровь, сперму, секрет влагалища, грудное молоко.

Половой путь – доминирующий фактор пандемии ВИЧ-инфекции. Вероятность заражения коррелирует с количеством половых партнеров человека и повышается при воспалительных и диспластических заболеваниях половых органов и прямой кишки.

Передача ВИЧ от матери ребенку – может произойти при любом сроке беременности, во время родов и при грудном вскармливании. В основном, передача инфекции происходит в последние недели беременности и во время родов. Без профилактики частота передачи ВИЧ от матери ребенку составляет около 20%. Грудное вскармливание увеличивает риск передачи ВИЧ ребёнку почти в два раза.

Парентеральный путь реализуется попаданием ВИЧ-инфицированного материала во внутренние среды организма при медицинских, парамедицинских и ритуальных вмешательствах. Среди парентеральных вмешательств наибольшую степень риска заражения имеет внутривенное введение крови. Высокий риск инфицирования существует: при внутривенном введении наркотических веществ нестерильными

шприцами и иглами; при переливании ВИЧ-инфицированной крови и ее препаратов; при использовании медицинского инструментария, загрязненного биологическими жидкостями ВИЧ-инфицированного. Кроме того, факторами переноса вируса могут быть органы и ткани доноров, используемые для трансплантации.

#### **1.4. Кодирование по МКБ-10**

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10<sup>го</sup> пересмотра (МКБ-10) предусмотрены коды для различных состояний и медицинских услуг, связанных с ВИЧ-инфекцией. Кодирование предназначено для статистического учета и не предполагает определение тяжести течения или прогноза заболевания. При практическом использовании кодов МКБ им могут соответствовать различные категории или стадии в клинических классификациях ВИЧ-инфекции [5,6,7,8,9,10].

Ниже приводятся состояния и медицинские услуги, связанные с ВИЧ-инфекцией, в соответствии с МКБ-10[1].

#### **Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней (B20):**

B20.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции;

B20.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций;

B20.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания;

B20.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций;

B20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза;

B20.5 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов;

B20.6 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*;

B20.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций;

B20.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней;

B20.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней;

#### **Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде злокачественных новообразований (B21):**

В21.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши;

В21.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта;

В21.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом;

В21.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей;

В21.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований;

В21.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований;

В21.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных злокачественных новообразований;

**Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других уточненных болезней (В22):**

В22.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии;

В22.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита;

В22.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома;

В22.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.

**Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний (В23):**

В23.0 – Острый ВИЧ-инфекционный синдром;

В23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии;

В23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.

В23.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний.

В24 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], неуточненная.

F02.4 – Деменция при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (B22.0);

R75 – Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ];

Z11.4 – Специальное скрининговое обследование с целью выявления инфицирования вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ];

Z20.6 – Контакт с больным и возможность заражения вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ];

Z21 – Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ];

Z71.7 – Консультирование по вопросам, связанным с вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ];

Z83.0 – В семейном анамнезе болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

- Основными кодами статистического наблюдения МКБ-10, используемыми в Российской Федерации при составлении медицинской отчетности о больных ВИЧ-инфекцией (форма № 61)[2], являются коды B20-B24. Поскольку в настоящее время научно доказано отсутствие возможности носительства вируса иммунодефицита человека, а обнаружение в организме человека ВИЧ свидетельствует о наличии заболевания с различной скоростью прогрессирования, использование кода Z21 в отношении пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом некорректно. Вместо него рекомендуется использование кода B23. [1][3].

### **1.5. Классификация**

Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции (РК, 2006) [6][4], стадия и фаза заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений. Уровень ВН и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания.

#### **1.5.1. Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции**

**1. Стадия инкубации;**

**2. Стадия первичных проявлений;**

Варианты течения:

А. Бессимптомное;

Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний;

В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями;

### **3. Субклиническая стадия;**

#### **4. Стадия вторичных заболеваний;**

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

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ);

4Б. Потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай;

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ);

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы;

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ);

### **5. Терминальная стадия.**

#### **1.5.2. Характеристика стадий ВИЧ-инфекции**

**Стадия 1 – стадия инкубации** – период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител. Продолжительность обычно составляет от 4 недель до 3 месяцев, но в единичных случаях может увеличиться до 1 года. В этот период происходит активное размножение ВИЧ в

отсутствие клинических проявлений заболевания нет, антитела к ВИЧ также не выявляются. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставят на основании эпидемиологических данных; он может быть лабораторно подтвержден обнаружением в крови пациента ВИЧ, его антигенов, нуклеиновых кислот.

**Стадия 2 – стадия первичных проявлений.** В этот период активная репликация ВИЧ продолжается и появляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител. Считается, что пациент находится в стадии первичных проявлений в течение 12 месяцев после сероконверсии (появления антител к ВИЧ).

Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

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

*2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний* может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках. Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается асептический менингит, для которого характерен менингеальный синдром с повышением давления ликвора при отсутствии его визуальных и цитологических изменений. Изредка может развиваться серозный менингит.

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

*2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.* В 10–15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного снижения уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита появляются вторичные заболевания различной этиологии (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и др.). Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо

поддаются терапии, но могут быть тяжелыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях иметь смертельный исход.

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

У подавляющего большинства пациентов стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции переходит в субклиническую стадию, но в некоторых случаях может переходить в стадию вторичных заболеваний.

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

**Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний.** Продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и истощением их популяции. Это приводит к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) инфекционных и/или онкологических заболеваний. Клинические проявления оппортунистических заболеваний, наряду с ПГЛ, сохраняющейся у большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией, и обуславливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний.

В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют:

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

Стадия 4Б (через 7–10 лет от момента заражения) — кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы. Признаком перехода ВИЧ-инфекции в стадию 4Б



может являться туберкулез, ограниченный одной анатомической областью. Например, это может быть туберкулез легких, в том числе с поражением бронхиальных лимфоузлов, или внелегочный туберкулез, но с поражением одного органа. Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 200–350 клеток/мкл;

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

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

- **Стадия 5 – терминальная** – была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., когда высокоактивной АРТ (ВААРТ) еще не существовало и, несмотря на адекватную (по тем временам) терапию, имеющиеся у болеющих вторичные заболевания приобретали необратимый характер, и пациент погибал в течение нескольких месяцев после их развития. В настоящее время даже у пациентов с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов близким к нулю и тяжелыми вторичными заболеваниями лечение ВИЧ-инфекции не является бесперспективным, поэтому постановка диагноза «ВИЧ-инфекция, терминальная стадия» не рекомендуется.

### 1.5.3. Перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациента синдрома приобретенного иммунодефицита[5][6]

Случай СПИДа регистрируется, если у человека с ВИЧ-инфекцией диагностируют хотя бы одно из перечисленных ниже заболеваний (при отсутствии других причин для их развития):

1. Бактериальные инфекции (множественные или возвратные) у ребенка в возрасте до 13 лет;
2. Кандидоз пищевода;
3. Кандидоз трахеи, бронхов или легких;
4. Рак шейки матки (инвазивный);
5. Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный);
6. Внелегочный криптококкоз;
7. Криптоспоридиоз кишечника с диареей > 1 месяца;
8. Цитомегаловирусная инфекция (с поражением других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов) у пациента в возрасте старше одного месяца;
9. Цитомегаловирусный ретинит с потерей зрения;
10. Энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ;
11. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса: хронические язвы, сохраняющиеся более 1 мес., или бронхит, пневмония, эзофагит у пациента в возрасте старше одного месяца;
12. Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный;
13. Изоспороз кишечника (с диареей длительностью более 1 мес.);
14. Саркома Капоши;

15. Интерстициальная лимфоидная пневмония у ребенка в возрасте до 13 лет;
16. Лимфома Беркитта;
17. Иммуобластная лимфома;
18. Лимфома мозга первичная;
19. Микобактериозы, вызванные *M.kansasii*, *M. avium-intracellulare*, диссеминированные или внелегочные;
20. Туберкулез легких у взрослого или подростка старше 13 лет [6];
21. Туберкулез внелегочный<sup>б</sup>;
22. Другие недифференцированные диссеминированные или внелегочные микобактериозы;
23. Пневмоцистная пневмония;
24. Пневмонии возвратные (две и более в течение 12 месяцев);
25. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
26. Сальмонеллезные (нетифоидные) септицемии возвратные;
27. Токсоплазмоз мозга у пациента в возрасте старше одного месяца;
28. Синдром истощения, обусловленный ВИЧ.

## 2. Диагностика

*Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливает врач-инфекционист путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований [2,5,7,8,9,10].*

*Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа:*

- *установление факта инфицирования ВИЧ;*
- *установление развернутого клинического диагноза – определение стадии и маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови).*

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

### **2.1. Жалобы и анамнез**

#### **2.1.1. Анамнестические данные**

- При сборе анамнеза рекомендуется получить информацию о:
- формах поведения, сопряженных с риском заражения ВИЧ [5,9-11,17].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности);

- времени и пути заражения ВИЧ (вероятном или известном) [5,9-11,17].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности);

- тестировании на ВИЧ (дата первого положительного теста на ВИЧ, причина проведения тестирования, последний отрицательный тест на ВИЧ) [5,9,10,11,17].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности);

- наличии заболеваний, имеющих одинаковый с ВИЧ-инфекцией механизм передачи (вирусные гепатиты В и С, заболевания, передающиеся половым путем) или способствующих заражению ВИЧ [5,9-11,17].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности);

- сексуальном и репродуктивном здоровье (методы контрацепции в настоящее время, данные о беременностях, эректильной дисфункции) [5,9-11,17];

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности);

- курении, употреблении алкоголя и других психоактивных веществ [5,9-11,17].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности).

- При сборе анамнеза болезни рекомендуется обратить внимание на наличие в анамнезе заболеваний, которые могут быть следствием ВИЧ-инфекции (вирусные, грибковые, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек, повторные пневмонии, туберкулез, увеличение лимфатических узлов, «моноклеозоподобный синдром», изменения массы тела, телосложения). Особое внимание следует обращать на возможные проявления туберкулеза (лихорадка, кашель, снижение массы тела, ночная потливость) [5,9-11,17].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

### **2.1.2. Эпидемиологические критерии диагноза ВИЧ-инфекции:**

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

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

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

2. Факторы, свидетельствующие о высоком риске заражения ВИЧ:

- рождение обследуемого лица от ВИЧ-инфицированной матери, не получавшей профилактики передачи ВИЧ ребенку;
- регулярные незащищенные (без использования презерватива) половые контакты с ВИЧ-инфицированным пациентом или совместный с ним парентеральный прием психоактивных веществ.

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

3. Факторы, свидетельствующие об определенном риске заражения ВИЧ:

- повреждение кожных покровов или слизистых оболочек инструментом, контаминированным ВИЧ, попадание крови ВИЧ-инфицированного на слизистые оболочки или поврежденную кожу обследуемого;

- половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером: однократный незащищенный или регулярные с использованием презерватива (возможны случаи его неправильного использования);
- половые контакты, парентеральный прием наркотиков на территориях, где ВИЧ распространен среди той группы риска, к которой относится пациент;
- переливание крови, пересадка органов и тканей, парентеральные вмешательства на территориях с высоким (> 1% всего населения) уровнем распространения ВИЧ;

#### 4. Факторы, свидетельствующие о возможности заражения ВИЧ:

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

### **2.2. Физикальное обследование**

*Рекомендуется обратить внимание на:*

- *клинические проявления, характерные для ВИЧ-инфекции;*
- *признаки, свидетельствующие о перенесенных или имеющихся вторичных заболеваниях.*

При проведении физикального обследования:

- Рекомендуется оценить общее состояние, обращая внимание на изменение массы тела, телосложение (наличие признаков липодистрофии), увеличение лимфоузлов [2,5,10-11,16,21].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

- Рекомендуется провести полный осмотр кожи и слизистых оболочек всего тела, включая прианальную и паховые области, обратить внимания на наличие желтушности кожи и слизистых, элементов сыпи опоясывающего герпеса (свежие или следы ранее перенесенных эпизодов), себорейного дерматита, грибковых поражений, элементов саркомы Капоши, шанкриформных элементов, папиллом, кондилом, следов инъекций у потребителей инъекционных наркотиков [2,5,10-11,16,21].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

- Рекомендуется оценить неврологический и психический статус, обращая внимание на: симптомы невропатии, ясность сознания, адекватность ответов на вопросы, наличие бредовых идей, темп протекания психических процессов (заторможенность или ускорение), наличие нарушений настроения (жалобы на подавленность, апатию, безразличие, усталость, раздражительность), наличие суицидальных мыслей, нарушений памяти и внимания, двигательную неловкость [2,5,10-11,16,21].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Для скринингового обследования рекомендуется одновременное определение антител к ВИЧ 1,2 и антигена р25/24 ВИЧ с помощью диагностических тестов: иммуноферментного (ИФА), иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) анализа, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке [2,5,7-10].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

- Для подтверждения результатов в отношении ВИЧ рекомендуется применять подтверждающие тесты (иммунный, линейный блот) [5,10,16-17,20].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

- Рекомендуется использовать определение РНК или ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами для подтверждения диагноза у лиц, находящихся в периоде «серологического окна» (инкубационный период и первые недели стадии первичных проявлений), а также при получении отрицательного и сомнительного результата в иммунном или линейном блоте после положительного результата в скрининговом тесте [5,10,16-17,20]. При получении отрицательного и сомнительного результата в иммунном или линейном блоте рекомендуется исследовать биологический образец в тест-системе для определения р25/24 антигена или ДНК/РНК ВИЧ.

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Генный материал ВИЧ может обнаруживаться уже на 7-й день после заражения, антиген р24 – на 15-й, первые антитела – на 30-й, поздние – к 3 месяцам.

- Рекомендуется использовать у взрослых показатели абсолютного количества CD4-лимфоцитов для определения первой, второй и третьей иммунных категорий (отсутствие иммунодефицита, умеренный, выраженный или тяжелый иммунодефицит), для определения тяжелого иммунодефицита - показатели абсолютного количества и процентного содержания CD4-лимфоцитов. [2,11,15,20,21].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** в соответствии с классификацией иммунных нарушений ВОЗ [24] выделяют следующие степени иммунных нарушений:

- *отсутствие иммунодефицита или незначительный: CD4 > 500 клеток/мкл;*
- *умеренный иммунодефицит: CD4 350 - 499 клеток/мкл;*
- *выраженный иммунодефицит: CD4 200 - 349 клеток/мкл;*
- *тяжелый иммунодефицит: CD4 < 200 клеток/мкл или < 15%.*
- Рекомендуется провести следующие лабораторные диагностические мероприятия при постановке на диспансерный учет:
  - определение уровня ВН;
  - общий анализ крови (ОАК);
  - общий анализ мочи (ОАМ);
  - биохимический анализ крови (глюкоза, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), билирубин

прямой и не прямой, липиды, триглицериды, холестерин, общий белок, альбумины, глобулины, мочевины, креатинин);

- исследование на сифилис (см. соответствующие клинические рекомендации);
- скрининговое обследование на вирусный гепатит С (см. соответствующие клинические рекомендации);
- скрининговое обследование на вирусный гепатит В (см. соответствующие клинические рекомендации);
- определение антител к токсоплазме, ЦМВ;
- диагностика туберкулеза (см. соответствующие клинические рекомендации);
- диагностика хронических заболеваний почек (см. соответствующие клинические рекомендации);
- обследование отделяемого цервикального канала и влагалища на вирус папилломы человека (Papilloma virus) методом ПЦР [2,5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Комментарии:** Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции:

- снижение количества лимфоцитов, особенно CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов;
- увеличение количества CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов;
- инверсия соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (снижение этого значения < 1);
- нарастание количества иммуноглобулинов;
- проявления цитопенического синдрома (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и другие изменения.

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

*Постановка диагноза ВИЧ-инфекции не подразумевает специального инструментального обследования, но оно используется для диагностики вторичных заболеваний, выявление которых может повлиять на исход заболевания и тактику лечения пациента, а также факторов риска и сопутствующих заболеваний, влияющих на сроки назначения и выбор схемы АРТ.*

- Рекомендуется провести следующие диагностические мероприятия при постановке пациента на диспансерный учет [2,5,9,10,11,14-23]:
- диагностика туберкулеза (флюорография или рентгенография ОГК);
- диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, измерение артериального давления, расчет индекса массы тела);
- диагностика заболеваний ЖКТ, мочевыводящих путей (УЗИ органов брюшной полости, почек)
- определение репродуктивного статуса (применяемые методы контрацепции; планирование беременности; вспомогательные репродуктивные технологии);
- выявление нейрокогнитивных расстройств, признаков депрессии.

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

#### **2.5 Иная диагностика**

Постановка диагноза ВИЧ-инфекции не подразумевает иных методов обследования.

### 3. Лечение

#### 3.1. Консервативное лечение

*В настоящее время основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является АРТ, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания. Раннее начало АРТ позволяет достичь не только улучшения клинического прогноза заболевания, но и снижения уровня распространенности ВИЧ-инфекции в популяции.*

**Целями АРТ являются:**

- *увеличение продолжительности и сохранение (улучшение) качества жизни пациентов;*
- *снижение контагиозности пациента, что приводит к значительному снижению риска передачи ВИЧ-инфекции горизонтальным и вертикальным путем;*
- *уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента.*

*Основной задачей АРТ является максимальное подавление размножения ВИЧ, что сопровождается снижением содержания РНК ВИЧ в крови (вирусная нагрузка) до неопределяемого (методом ПЦР) уровня.*

**Принципами АРТ являются:**

- *добровольность – осознанное принятие решения о начале лечения и его проведении, документированное «информированным согласием»;*
- *своевременность – как можно более раннее начало АРТ;*
- *непрерывность – длительное (пожизненное) соблюдение режима приема антиретровирусных препаратов (АРВП).*

**Решение о начале проведения АРТ принимается:**

- *врачебной комиссией по назначению АРТ территориального центра СПИД или другой уполномоченной медицинской организации;*
- *с учетом результатов клинико-лабораторного и инструментального исследования и консультирования;*
- *при письменном согласии пациента.*

##### 3.1.1. Показания к началу АРТ

- *Рекомендуется проводить АРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией [7,10,14,20,22].*

*Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)*

- *Рекомендуется начать АРТ в **неотложном** порядке (не позднее 1 недели) в следующих случаях:*
- *при количестве CD4 менее 200 клеток/мкл [5,10,14-15,17, 20, 22].*

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности);

- при выявлении ВИЧ-инфекции у беременной женщины на сроке гестации 13 недель и более [5,10,14,15,17,20,22].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности);

- при выявлении ВИЧ-инфекции у беременной женщины с CD4 менее 350 клеток/мкл и/или ВН > 100 000 копий/мл на сроке гестации менее 13 недель [5,10,14,15,17,20,22].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности);

**Комментарии:** При поступлении под наблюдение ВИЧ-инфицированной беременной на сроке гестации 28 недель и более АРТ следует начать не позднее 3 дней независимо от показаний и ВН.

- Рекомендуется начать АРТ в *приоритетном* порядке (не позднее 2 недель) при наличии [5,10,14-15,17, 20,22]:
- клинических стадий 2Б, 2В, 4 и 5 по РК;
- при количестве CD4 менее 350 клеток/мкл [5,10,14,15,17, 20,22].
- ВН > 100 000 копий/мл;
- хронического вирусного гепатита В, требующего лечения;
- заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет;
- необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности);

- партнера без ВИЧ-инфекции в устойчивых серодискордантных парах [5,10,14-17,19-20,22].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности).

**Комментарии:** у пациентов в возрасте старше 50 лет возможно рассмотреть начало АРВТ в приоритетном порядке в связи с риском более быстрого прогрессирования заболевания

- Не рекомендуется принимать решение об отказе в старте АРТ, ориентируясь только на уровень ВН ВИЧ [2,5,7-9,11,15,20-21].

Сильная рекомендация (высокий уровень доказательности)

**Комментарии:** Прогностически неблагоприятным считается уровень ВН более 100 000 копий/мл, однако даже при низких уровнях ВН заболевание может иметь прогрессирующее течение.

### 3.1.2. Сроки начала АРТ



*Период между выявлением показаний к АРТ и ее началом должен быть максимально сокращен.*

- Рекомендуется отложить начало АРТ в следующих случаях:
- при тяжелом состоянии пациента, требующем стабилизации жизненно важных функций, или течения вторичных или сопутствующих заболеваний (туберкулез, поражения ЦНС, онкологические заболевания, тяжелые поражения печени, почек и т.п.) при наличии высокого риска летальных осложнений АРТ [5,10,14-15,17,20,22]

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Комментарии:** При выявлении у пациента активного туберкулеза следует начинать его лечение, а затем присоединять АРТ: при количестве CD4 менее 50 клеток/мкл – в течение 2 недель; при CD4 более 50 клеток/мкл – не позднее чем через 8. При выявлении у пациента криптококкового менингита начинают его лечение, а АРТ добавляют после улучшения состояния, как правило, через 2-10 недель лечения противогрибковыми препаратами.

- при наличии психических заболеваний и тяжелой наркотической зависимости [1, 5, 8, 9].

Слабая рекомендация (низкий уровень достоверности)

**Комментарии:** В данных случаях предполагается невозможность формирования необходимого уровня приверженности режиму терапии, в связи с чем АРТ возможно отложить до выздоровления, достижения ремиссии, эффективной реабилитации, повышения приверженности.

- при наличии у ВИЧ-инфицированной женщины беременности в 1<sup>м</sup> триместре [5,10,14,15,17,20,22].

Слабая рекомендация (низкий уровень достоверности)

**Комментарии:** Учитывая низкую частоту передачи ВИЧ от матери плоду на сроке гестации до 13 недель, а также во избежание потенциально возможного воздействия АРВП на плод АРТ может быть отложена до окончания 1<sup>го</sup> триместра беременности – при отсутствии показаний для начала АРТ в неотложном и приоритетном порядке.

- у «элитных контроллеров» [2,10,14,17,20,22].

Слабая рекомендация (низкий уровень достоверности)

**Комментарии:** У пациентов, имеющих в динамике наблюдения неопределяемый уровень ВН и высокие показатели CD4 (> 500 клеток/мкл) при отсутствии АРТ, отмечается низкий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. Во избежание развития побочных действий АРВП и при отсутствии любых показаний для начала АРТ, за исключением наличия ВИЧ-инфекции, лечение может быть отложено до появления показаний. Необходимым

условием для принятия решения является наличие регулярного диспансерного наблюдения пациента с возможностью исследования CD4 и ВН.

Беременным женщинам АРТ проводится в соответствии с Клиническими рекомендациями (протокол лечения) «ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека», 2017г.

### 3.1.3. Подготовка пациента к АРТ

- Рекомендуется перед началом АРТ провести обследование пациента в объеме диспансерного наблюдения [5,8,10-11,14-17,19-20,22].

Слабая рекомендация (низкий уровень достоверности)

**Комментарии:** Обследование проводится для получения исходных данных, которые позволят оценивать безопасность и эффективность проводимой терапии. По результатам клиничко-лабораторного и инструментального исследования оценивают состояние основных органов и систем организма (ЦНС, кроветворение, почки, печень, легкие, ССС), наличие сопутствующих инфекций (ХВГ В и С, туберкулез, токсоплазмоз) и состояний (беременность), а также активность вирусной репликации (ВН) и выраженность иммуносупрессии (уровень CD4). Объем необходимых исследований представлен в разделах 2.3, 2.4.

- Рекомендуется перед началом АРТ провести психологическую подготовку пациента [2,5,10,14-17,19-20,22].

Слабая рекомендация (низкий уровень достоверности)

**Комментарии:** Лечение проводится на добровольной основе и предполагает активное участие самого пациента. Поэтому важнейшим компонентом успеха АРТ является психологическая подготовка пациента, неотъемлемая часть которого – консультирование по вопросам приверженности лечению, его предполагаемой эффективности, противопоказаний и возможных осложнений планируемой терапии. Женщинам детородного возраста сообщают о возможном влиянии проводимого лечения на течение беременности и развитие плода. Вся информация должна быть представлена пациенту в устном и письменном виде.

- Рекомендуется перед назначением АРТ получить письменное «информированное согласие» пациента, заверенное лечащим врачом (см. Приложение Г2) [1, 3-5, 11-12].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

**Комментарии:** Подписание «Информированного согласия на проведение АРТ» является логическим завершением психологической подготовки пациента к АРТ и включает обязательное обсуждение с пациентом всех положений информированного согласия.

### 3.1.4. Общие принципы выбора антиретровирусных препаратов и схем АРТ

Характеристика антиретровирусных препаратов и схем АРТ представлены в приложении Г1.

- Рекомендуется подобрать оптимальную для данного пациента схему АРТ с учетом возможных противопоказаний к назначению отдельных АРВП и факторов риска их применения [2,5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Для выявления возможных противопоказаний к назначению конкретного АРВП перед его назначением следует внимательно изучить прилагаемую инструкцию. Следует обратить внимание на анамнез жизни и болезни, провести тщательное физикальное обследование и необходимые лабораторные и инструментальные исследования (объем необходимых исследований представлен в разделах 2.3, 2.4).

- Рекомендуется назначать в первую очередь препараты предпочтительных схем АРТ, при невозможности их назначения – альтернативные схемы и схемы, применяемые в особых случаях (см. приложение Г1) [2,5,9-11,14-23]

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

- Рекомендуется при назначении АРТ первого ряда (стартовой АРТ) использовать менее токсичные и наиболее удобные схемы лечения в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами [2,5,9-,11,14-23]

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

- Не рекомендуется использовать некоторые АРВП и сочетания АРВП, имеющие повышенный риск неблагоприятных последствий [5,10,14-17,19-20,22].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** К неблагоприятным последствиям относят низкую эффективность АРТ, формирование устойчивых к АРВП штаммов ВИЧ, общую токсичность, тератогенность, гепатотоксичность, снижение концентрации АРВП и другие (Таблица 1).

**Таблица 1.** Антиретровирусные препараты и их сочетания, не рекомендуемые для проведения АРТ

| Не рекомендуется к применению  | Детализация неблагоприятных последствий                            |
|--|--|
| Схема, состоящая из 1 или 2 АРВП, за исключением схем, одобренных для упрощенных режимов | Низкая эффективность и высокая вероятность развития резистентности |

|   |  |
|---|--|
| Комбинация аналогов одного нуклеозида (AZT**+d4T**, AZT**+Ф-АЗТ**, FTC+3ТС**)         | Снижение эффективности   |
| d4T** + ddI**   | Повышение токсичности и риск развития угрожающих жизни осложнений, особенно во время беременности  |
| TDF** + ddI**   | Повышение токсичности ddI, снижение иммунологической эффективности терапии   |
| EFV** + NVP** или ETR**   | Повышение токсичности  |
| EFV**   | Женщинам в 1 <sup>М</sup> триместре беременности (возможен тератогенный эффект)  |
| NVP** при количестве CD4:<br>- женщины > 250 клеток/мкл<br>- мужчины > 400 клеток/мкл | Повышение вероятности развития гепатотоксичности как проявления реакции гиперчувствительности  |
| ETR** + ИП, не усиленные RTV**  | Снижение концентрации ИП   |
| ETR** + ATV**/Г** или FPV**/Г**   | Снижение концентрации ИП   |
| IDV** + ATV**   | Повышение токсичности  |
| SQV** и DRV**, не усиленные RTV**   | Низкая эффективность и высокая вероятность развития резистентности   |
| MVC   | Не следует назначать без определения R5-тропизма ВИЧ (преобладания CCR5-тропной популяции)   |
| TDF** + ATV**, не усиленный RTV**   | Возможно снижение эффективности  |
| ABC** с EFV**, RPV (в том числе в составе ФКД) при ВН > 100 000 копий/мл              | Возможно снижение эффективности  |
| ABC** + 3ТС** и AZT** + 3ТС**   | Не следует назначать пациентам с хроническим вирусным гепатитом В без второго препарата, действующего на вирус гепатита В, вследствие возможного развития устойчивости вируса гепатита В к 3ТС |

### 3.1.5. Выбор схемы АРТ первого ряда (таблица 2)

Таблица 2. Схемы АРТ первого ряда для взрослых по предпочтительности АРВП

| Предпочтительная схема                       | Альтернативные схемы  | Особые случаи  |
|--|-----------------------|--|
| TDF** + 3ТС** + EFV**<br>TDF** + FTC + EFV** | TDF** + 3ТС** + NVP** | Схемы, в состав которых входят ddI**, усиленные ритонавиром ингибиторы |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| TDF** + 3TC** + DTG             | протеазы (ATV**+r**, LPV/r**, DRV**+r**), RAL**, RPV/TDF/FTC**, ETR** |
| ABC** + 3TC** + NVP**           |   |
| ABC** + 3TC** + DTG             |   |
| ABC** + 3TC** + EFV**           |   |
| AZT** (Ф-АЗТ**) + 3TC** + EFV** |   |
| AZT** (Ф-АЗТ**) + 3TC** + NVP** |   |
| AZT** (Ф-АЗТ**) + 3TC** + DTG   |   |

- Рекомендуется при назначении АРТ первого ряда (стартовой АРТ) использовать предпочтительные схемы АРТ:
- тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс эфавиренз\*\*[16]
- тенофовир\*\* в сочетании с эмтрицитабином плюс эфавиренз\*\*[16]

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности).

#### Комментарии:

1. Предпочтительные схемы могут быть назначены в том числе пациентам с активным туберкулезом и хроническим вирусным гепатитом В [12];
  2. При назначении NVP\*\* в первые 14 дней лечения дают половинную дозу (200 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки), при хорошей переносимости далее назначают полную терапевтическую дозу (по 200 мг 2 раза в сутки) [14-23];
  3. У пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется использовать TDF\*\* с осторожностью: при снижении клиренса креатинина до 30-49 мл/мин необходимо провести коррекцию дозы; при снижении клиренса креатинина ниже 30 мл/мин возможно назначение TDF\*\* только при отсутствии альтернатив, см. табл. 4 [2, 10,11,14-23];
  4. EFV может быть назначен в дозе 400 мг. однократно в сутки, за исключением пациентов с туберкулезом, получающих туберкулостатики, и беременных (вследствие недостаточной изученности фармакокинетики редуцированной дозы у пациентов этих групп) [10,15,17,20];
  5. Не рекомендуется пациентам с ВН > 100 000 коп/мл назначать схему ABC\*\* + 3TC\*\* (или FTC) + EFV\*\*, а также RPV/TDF/FTC\*\* (при числе CD4+ менее 200/мкл) в связи с возможным снижением эффективности [5, 10, 17, 20].
- При невозможности использования предпочтительной схемы рекомендуется назначать альтернативные схемы:
  - тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс невирапин\*\* [2,10-11, 14-23]
  - тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс долутегравир [2,10-11, 14-23];
  - абакавир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс эфавиренз\*\* [2,10-11, 14-23]
  - абакавир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс невирапин\*\* [2,10-11, 14-23]
  - абакавир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс долутегравир; [2,10-11, 14-23]

- азидотимидин\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс эфавиренз\*\* [2-10,11, 14-23]
- фосфазид\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс эфавиренз\*\* [2,10-11, 14-23]
- азидотимидин\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс невирапин\*\* [2,10-11, 14-23]
- фосфазид\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс невирапин\*\* [2,10-11, 14-23]
- азидотимидин\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс долутегравир [2,10-11, 14-23];
- фосфазид\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс долутегравир [2,10-11, 14-23];

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

- При невозможности применения предпочтительных и альтернативных схем рекомендуется использовать АРВП для особых случаев (см. приложение Г1):
- НИОТ: диданозин\*\* - в качестве альтернативы препаратам тенофовир\*\* или абакавир\*\* или азидотимидин\*\* или фосфазид\*\* [2,8-11, 14-23];

**Комментарии:** *Не рекомендуется применение диданозина длительностью более 6 месяцев в схемах АРТ в связи с развитием серьезных побочных эффектов, связанных с митохондриальной токсичностью.*

- усиленные ритонавиром\*\* ИП (атазанавир\*\*, дарунавир\*\*, лопинавир\*\*) – применяются третьим препаратом в схеме АРВТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз\*\* или невирапин\*\* или долутегравир [2,8-11, 14-23];
- ИИ ралтегравир\*\* - применяется третьим препаратом в схеме АРВТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз\*\* или невирапин\*\* или долутегравир [2,8-11, 14-23];
- ННИОТ этравирин\*\*- применяется третьим препаратом в схеме АРВТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз\*\* или невирапин\*\* или долутегравир [2,8-11, 14-23];
- препарат с фиксированной комбинацией доз рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин\*\* [2,10-23]

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Комментарии:** применение препаратов, указанных в особых случаях, оправдано при следующих обстоятельствах:

- беременность или возможность наступления беременности;
- нейро-когнитивные расстройства;
- повышенные уровни аминотрансфераз (АЛТ и/или АсАТ выше верхней границы нормы более чем в 2,5 раза);
- анемия, нейтропения при невозможности назначить TDF;
- CD4 < 50 клеток/мкл;
- повышенный риск остеопении;
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (при наличии альтернативы TDF);
- продолжение ранее начатой АРВТ;
- ВИЧ-2;
- недостаточная приверженность к АРВТ;
- наличие гепатита В, метаболические расстройства, пожилой возраст (применение фиксированной комбинации доз RPV/TDF/FTC).

- При назначении предпочтительных схем АРВП рекомендуется проведение дополнительных исследований для оценки их безопасности (таблица 3) [2,5,9,10,11,14-23]

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Таблица 3.** Дополнительные исследования перед назначением АРВП предпочтительных схем для оценки их безопасности

| АРВП  | Категории пациентов                  | Исследования  |
|-------|--------------------------------------|---|
| EFV** | Женщины, не исключаящие беременности | Тест на беременность  |
| TDF** | Все пациенты                         | Определение уровня креатинина в сыворотке крови (для расчета скорости клубочковой фильтрации) |

- При назначении эфавиренза женщинам фертильного возраста рекомендуется провести тест на беременность (таблица 3). [2, 10-11,14-23].
- У пациентов с заболеваниями почек для оценки их функции рекомендуется провести УЗИ почек, определить уровни креатинина и мочевины в крови, рассчитать клиренс креатинина, определить уровень белка в моче, глюкозы и фосфата в крови и моче [2, 10-11,14-23].

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Комментарии:** Клиренс креатинина рассчитывают по формуле Кокрофта-Голта:

|                               |   |  |
|-------------------------------|---|--|
| Клиренс креатинина (мл/мин) = | К | Масса (кг) x [140 – возраст (годы)]    |
|                               |   | 72 x креатинин сыворотки крови (мг/дл) |

К – коэффициент, равный 1 у мужчин и 0,85 у женщин.

При обнаружении белка в моче и/или снижении скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин следует повторить исследования через 3 месяца. При сохраняющихся нарушениях следует осуществлять наблюдение пациента совместно с терапевтом или нефрологом.

Подробная информация о применении АРВП у пациентов с почечной недостаточностью представлена в Приложение Г4.

- Рекомендуется перед назначением АРВП альтернативных схем или схем, применяемых в особых случаях, провести дополнительные исследования с целью оценки их безопасности у отдельных категорий пациентов (таблица 4) [2,5,9,10,11,14-23]

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Таблица 4.** Дополнительные исследования перед назначением АРВП альтернативных схем и применяемых в особых случаях для оценки их безопасности

| АРВП    | Категории пациентов | Исследования  |
|---------|---------------------|---|
| ABC**   | Все                 | Исследование аллеля HLA В*5701  |
| ABC**   | Старше 40 лет       | Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ЭКГ, оценка индекса массы тела, оценка риска по Фрамингемской шкале) |
| AZT**   | Все                 | Уровень гемоглобина и нейтрофилов   |
| NVP**   | Все                 | Количество CD4<br>Уровень печеночных трансаминаз  |
| ATV**   | Все                 | Уровень билирубина и его фракций<br>Диагностика желчно-каменной болезни   |
| LPV/r** | Все                 | Липидный профиль  |
| LPV/r** | Старше 40 лет       | Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ЭКГ, оценка индекса массы тела, оценка риска по Фрамингемской шкале) |
| DRV**   | Все                 | Липидный профиль  |
| DRV**   | Старше 40 лет       | Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ЭКГ, оценка индекса массы тела, оценка риска по Фрамингемской шкале) |

- Не рекомендуется назначение препаратов предпочтительных схем (TDF и/или EFV) пациентам при наличии следующих состояний/заболеваний [1,2,11,14-23]:
- беременность на сроке менее 9 недель;
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин;
- ВИЧ-2.

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Комментарии:** в этих случаях рассмотреть возможность выбора препаратов в первую очередь альтернативных схем, а при невозможности – АРВП, назначаемых в особых случаях (таблица 5).

**Таблица 5.** Выбор АРВП у пациентов, которым не могут быть назначены препараты предпочтительных схем

| Клиническая ситуация | Предпочтительные АРВП, подлежащие замене в стартовой схеме | Выбор АРВП альтернативных схем | Выбор АРВП, используемых в особых случаях |
|----------------------|--|--------------------------------|---|
|                      |  |                                |   |



|  |       |  |  |
|--|-------|--|--|
| Беременность<br>менее 9 недель<br>гестации                               | EFV** | -  | ATV**/r**, DRV**/r**,<br>LPV/r**   |
| ВИЧ-2  | EFV** | -  | ATV**/r**, DRV**/r**,<br>LPV/r**   |
| Анемия,<br>нейтропения при<br>невозможности<br>назначить TDF**           | TDF** | ABC**<br><br>Ф-АЗТ** в случае:<br><br>- гемоглобин > 95 г/л<br><br>- нейтрофилы > 1000<br>клеток/мкл | <b>ddI**</b> в случае:<br><br>- гемоглобин < 95 г/л<br><br>- нейтрофилы < 1000<br>клеток/мкл |
| Почечная<br>недостаточность<br>(клиренс<br>креатинина ниже<br>30 мл/мин) | TDF** | AZT** или ABC**  | <b>TDF**</b> в сниженных<br>дозах, в зависимости от<br>клиренса креатинина и<br>гемодиализа  |

### 3.1.6. Мониторинг эффективности АРТ. Критерии неудачи лечения

- Рекомендуется для оценки эффективности АРТ использовать вирусологические, иммунологические и клинические критерии [2,3,10,11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

- Рекомендуется проводить исследование вирусной нагрузки для оценки вирусологической эффективности (кратность и сроки обследования указаны в разделе «Диспансерное наблюдение») [2,3,10,11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Вирусологическая эффективность - максимальное подавление вирусной репликации является основной целью АРТ, поэтому снижение количества РНК ВИЧ в плазме до неопределяемого уровня является ее важнейшей задачей и показателем вирусологической эффективности. АРТ считается эффективной, если через 1 месяц ВН снижается в 10 и более раз, через 3 месяца терапии - ниже 400 копий/мл, а через 6 месяцев - менее 50 копий/мл.

- Переход на АРТ второго ряда рекомендуется при повторном (с интервалом не более 4 недель) выявлении определяемых уровней ВН через 6 и более месяцев АРТ у пациентов, достигших вирусологической супрессии, при условии соблюдения высокой приверженности приему антиретровирусных препаратов [2,3,10,11,14-23] (таблица 6, Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов)

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Кратковременное увеличение ВН до уровня  $10^3 \log_{10}$  копий/мл на фоне острых инфекционных заболеваний и интоксикаций и т.п. не рассматривается в качестве объективного признака вирусологической неудачи и требует контрольного определения не ранее, чем через 1 месяц после купирования состояния.

**Таблица 6** - Критерии неудачи лечения и тактика ведения

| Критерии неудачи АРТ        | Определение   | Тактика   |
|-----------------------------|---|---|
| Вирусологическая неудача    |   |   |
| ВН > 50 копий/мл            | Повторное (с интервалом 2-4 недели) выявление определяемых уровней ВН через 6 и более месяцев АРТ у пациентов с достигнутой вирусологической супрессией | Переход на АРТ второго ряда                                   |
| Иммунологическая неудача    |   |   |
| Четкие критерии отсутствуют | Снижение CD4 до исходного уровня и ниже или стойкое количество CD4 < 100 клеток/мкл   | При наличии лейкопении/лимфопении – анализ причин и коррекция |
| Клиническая неудача         |   |   |
| Четкие критерии отсутствуют | Новое или рецидивирующее клиническое состояние по истечении 6 месяцев эффективного лечения (за исключением состояний, протекающих в структуре ВСВИС)    | Индивидуальный подход   |

- Рекомендуется проводить исследование показателей иммунитета для оценки иммунологической эффективности (кратность и сроки обследования указаны в разделе «Диспансерное наблюдение») [2,3,10,11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности).

**Комментарии:** иммунологическая эффективность - восстановление иммунной системы - также является важной задачей АРТ. Этот процесс происходит медленно и существенно зависит от степени иммунодефицита на момент начала АРТ. У пациентов, начинающих лечение на фоне тяжелого иммунодефицита (CD4 < 200 клеток/мкл), восстановление иммунного статуса может происходить в течение недель, месяцев, а иногда и лет.

- Не рекомендуется менять терапию пациентам с недостаточной иммунологической эффективностью АРТ, если достигнут вирусологический эффект (таблица 6) [2,10,11,14-23].

Сильная рекомендация (низкий уровень достоверности)

**Комментарии:** В этой ситуации следует провести анализ причин лейкопении/лимфопении и провести коррекцию:

- при выявлении воздействия препаратов, используемых для лечения сопутствующих заболеваний и состояний - провести их замену или отменить;
- при выявлении побочного действия АРВП - провести их замену;
- провести тщательное обследование с целью выявления вторичных и сопутствующих заболеваний и назначить лечение, избегая назначения препаратов, вызывающих лейкопению/лимфопению;
- обратить внимание на коррекцию факторов риска (вредные привычки, гипертония, дислипидемия и др.).
- Рекомендуется проводить оценку клинической эффективности АРТ при каждой явке на диспансерный осмотр) [2-3,10-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** клинические критерии эффективности лечения – оценка прогрессирования ВИЧ-инфекции и течения вторичных заболеваний – являются наиболее доступными для практического врача и объективными в долгосрочном плане.

- Не рекомендуется менять терапию у пациентов с недостаточной клинической эффективностью АРТ, если достигнут вирусологический эффект (таблица 6) [2,5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Комментарии:** В этой ситуации следует учитывать, что обострение имеющихся у пациента вторичных заболеваний или появление новых в начальный период проведения АРТ может быть проявлением воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС). У пациентов с тяжелым иммунодефицитом признаки клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции в течение первых 3 – 6 месяцев АРТ обычно не рассматривают как признак её неэффективности.

### 3.1.7. Схемы АРТ второго и последующих рядов

*При подтверждении вирусологической неэффективности АРТ (вирусологическая неудача) следует рассмотреть вопрос о смене терапевтической схемы.*

- Рекомендуется переходить на препараты второго ряда после подтверждения вирусологической неэффективности АРТ первого ряда [2-3,10-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Основной причиной вирусологической неудачи является формирование штаммов ВИЧ, устойчивых к антиретровирусным препаратам. Продолжение АРТ в этой ситуации, как правило, имеет низкий клинический эффект, не предотвращает прогрессирование болезни и приводит к формированию множественной резистентности со значительным ограничением терапевтических возможностей в будущем (таблица 8, Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов)

- Рекомендуется осуществлять выбор АРВП на основании результатов исследования мутаций устойчивости ВИЧ с таким расчетом, чтобы в новой схеме было не менее двух активных препаратов (т.е. таких, к которым ВИЧ сохранил чувствительность) [2,3,5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Наличие мутаций резистентности определяется с помощью методов молекулярной диагностики (секвенирование). Наличие мутаций ВИЧ не всегда предполагает развитие резистентности – вторичные мутации не влияют на уровень лекарственной устойчивости. Для большинства антиретровирусных препаратов необходимо накопление нескольких первичных мутаций ВИЧ для формирования устойчивости к лечению [22]. Тест на резистентность позволяет не только выявить сформировавшиеся у ВИЧ мутации, но и определить перекрестную устойчивость к другим АРВП и выявить активные препараты (таблица 8, Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов). Исследование устойчивости ВИЧ к АРВП следует проводить на фоне проводимой АРТ или не позднее 4-х недель после прекращения. При ВН <1000 копий/мл результаты исследования могут быть сомнительными.

- Рекомендуется при невозможности исследовать устойчивость ВИЧ к АРВП назначить два новых НИОТ, которые пациент не получал в схеме первого ряда, и третий препарат из другого класса, чем был в схеме первого ряда [2-3, 10-11,14-23]

Сильная рекомендация (средний уровень достоверности)

**Комментарии:** Характерной особенностью ВИЧ является перекрестная устойчивость, т.е. нечувствительность к препаратам, с которыми вирус никогда не встречался; она ограничена одним и тем же классом препаратов. Это происходит вследствие того, что для разных препаратов из одной группы (одного класса) первичные мутации являются идентичными. При отсутствии результатов исследования устойчивости молекулярными методами следует заменить оба НИОТ и назначить третий препарат из другого класса [3] (таблица 7, Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов)

**Таблица 7.** Выбор препаратов в схемах АРТ второго ряда

| АРВП в схеме первого ряда | Выбор АРВП в схеме второго ряда            |   |
|---------------------------|--|---|
|                           | Предпочтительные                           | Альтернативные  |
| TDF** + 3ТС** или FTC     | ABC** + 3ТС**<br><br>AZT** + 3ТС**         | ABC** + AZT** или Ф-АЗТ**<br><br>ddI** + AZT** или Ф-АЗТ**<br><br>ABC** + ddI** |
| ABC** + 3ТС**             | TDF** + 3ТС** или FTC<br><br>AZT** + 3ТС** | TDF** + AZT** или Ф-АЗТ**<br><br>ddI** + AZT** или Ф-АЗТ**                      |

| АРВП в схеме первого ряда | Выбор АРВП в схеме второго ряда    |  |
|---------------------------|------------------------------------|--|
|                           | Предпочтительные                   | Альтернативные                             |
| AZT** + 3TC**             | ABC** + 3TC**                      | ABC** + ddI**                              |
| Ф-АЗТ** + 3TC**           | TDF** + 3TC** или FTC              | TDF** + ABC**                              |
| EFV**                     | DTG, ATV**/r**, LPV/r**, DRV/r**   | FPV**/r**, SQV**/r**                       |
| NVP**                     | DTG, ATV**/r**, LPV/r**, DRV**/r** | FPV**/r**, SQV**/r**                       |
| ATV**/r**                 | EFV**, NVP**, DTG                  | LPV/r**, DRV**/r**, RPV/FTC/TDF**, ETR**   |
| LPV/r**                   | EFV**, NVP**, DTG                  | ATV**/r**, DRV**/r**, RPV/FTC/TDF**, ETR** |
| DRV/r**                   | EFV**, NVP**, DTG                  | RAL**, RPV/FTC/TDF**, ETR**                |
| DTG                       | EFV**, NVP**                       | ATV**/r**, LPV**/r**, DRV**/r**            |

Наибольшие сложности возникают при составлении схем АРТ третьего и последующих рядов, когда выбор эффективных препаратов существенно ограничен. Оптимальный режим терапии выбирается с учетом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения АРТ и теста на резистентность. У пациентов с множественной устойчивостью ВИЧ к антиретровирусным препаратам оптимальным выбором терапии является включение в схему АРТ препаратов новых классов (ингибиторы слияния, ингибиторы рецепторов CCR5).

Множественная резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам не изменяет цели и задачи АРТ.

- Рекомендуется, помимо АРТ, у пациентов с количеством CD4 <350 клеток/мкл проводить первичную профилактику вторичных (оппортунистических) инфекций после исключения их наличия [2,4-5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

- Рекомендуется применение профилактических схем противотуберкулезных препаратов при числе CD4+ менее 350 клеток/мкл для первичной профилактики туберкулеза [2,4-5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Первичная профилактика туберкулеза проводится согласно действующим нормативным документам (в настоящее время «Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией», утвержденная 14 марта 2016 года) [4]).

- Рекомендуется проводить первичную профилактику пневмоцистной пневмонии (ПЦП) и токсоплазмоза при числе CD4+ менее 200 клеток/мкл (менее 14%).

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** профилактика проводится препаратом ко-тримоксазол\*\* 800+160 мг/сут 3 раза в неделю либо 400+80 мг/сут ежедневно (до достижения CD4+ > 200 клеток/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ более 3 месяцев [2, 5,9,10,11,14-23].

- Рекомендуется проводить профилактику нетуберкулезных микобактериозов (*M. avium complex*, *M. genavense*, *M. kansasii*) при числе CD4+ менее 50 клеток/мкл [2, 5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** профилактика проводится одной из следующих схем до достижения CD4 > 100 клеток/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ более 3 месяцев [2, 5,9,10,11,14-23]:

азитромицин\*\* 1200-1250 мг/нед;

klarитромицин\*\* 2×500 мг/сут;

рифабутин\*\* 300 мг/сут.

### 3.1.8. Мониторинг токсичности АРТ и замена препаратов

*При приеме АРВП у пациентов может развиваться непереносимость, проявления токсичности – ранней и отдаленной, а также межлекарственные взаимодействия, в связи с чем необходимо проводить регулярные осмотры и обследования пациентов с учетом сопутствующих патологии и терапии.*

- Рекомендуется для оценки безопасности проводимой АРТ проводить плановые обследования (объем необходимых исследований представлен в разделе 5. Профилактика и диспансерное наблюдение) [2,5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** При возникновении нежелательных явлений (любые отклонения от нормы в состоянии пациента, включая лабораторные) следует провести внеплановые обследования с целью уточнения их связи с течением ВИЧ-инфекции и проводимой терапией.

- Рекомендуется при развитии непереносимости какого-либо из АРВП провести корректирующие мероприятия, а при отсутствии эффекта произвести его замену в соответствии со спектром побочных явлений [2,5,9-11,14-23] (см. Приложение Г5).

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** При возникновении нежелательных явлений легкой и умеренной степени необходимо продолжить АРТ под наблюдением, назначить симптоматическое лечение. При длительном персистировании умеренных или развитии тяжелых побочных явлений следует отменить АРТ, провести лечение побочного явления и решить вопрос о замене препарата, вызвавшего побочное действие. Продолжение АРТ на фоне развившихся тяжелых нежелательных явлений может угрожать жизни пациента.

- Не рекомендуется снижать терапевтические дозы препаратов за исключением случаев, оговоренных в рекомендациях [2,5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

- Рекомендуется для профилактики формирования резистентного штамма ВИЧ при отмене ННИОТ использовать поэтапный подход, предусматривающий продление курса НИОТ на две или три недели (битерапия); в качестве альтернативного варианта можно ННИОТ заменить на ИП/г за месяц до одномоментной отмены всей схемы АРТ [2,5,9-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** После прекращения приема ННИОТ его молекулы длительно выводятся из организма (до 4 недель), создавая концентрации в зоне низкого селективного давления, что благоприятствует формированию устойчивости ВИЧ ко всей группе ННИОТ (перекрестная резистентность). Учитывая данную особенность препаратов из группы ННИОТ, при необходимости прервать их прием (например, в связи с развитием побочных эффектов, невозможностью сформировать достаточный уровень приверженности к данной схеме) следует отменить ННИОТ и продолжить НИОТ во избежание формирования устойчивости к ННИОТ.

### 3.1.9 Оптимизация схемы АРТ у пациентов с вирусологической, клинической и иммунологической эффективностью

*Изменение эффективной (неопределяемая вирусная нагрузка на фоне высоких показателей CD4 и отсутствия клинической манифестации) и хорошо переносимой АРТ, схема которой составлена с допустимым сочетанием препаратов и не противоречит клиническим рекомендациям, проводится в рамках оптимизации АРТ, показаниями для которой являются:*

- большая лекарственная нагрузка (с целью снижения количества таблеток и кратности приема);
- прием препаратов с высокой долговременной токсичностью;
- изменения (в том числе вероятные) состояния пациента, требующие коррекции терапии (беременность, пожилой возраст и др.);
- появление заболеваний, на течение или лечение которых может неблагоприятно влиять проводимая АРТ;
- возможность назначить более экономичный режим АРТ;
- желание пациента получать более простой режим АРТ.

В настоящее время для оптимизации АРТ применяют 2 подхода:

- замена отдельных препаратов в схеме (в пределах одного класса или со сменой класса);
- переход на редуцированную схему.

В случае замены отдельных препаратов в схеме следует учитывать предшествующий вирусологический анамнез (вирусологическая неэффективность, резистентность в прошлом) и при необходимости проводить тест на резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

Возможным вариантом оптимизации АРТ является ее упрощение путем уменьшения количества активных препаратов в схеме терапии (редуцированные схемы АРТ). АРТ может проводиться в виде битерапии – ИП/г + ЗТС.

- Рекомендуется в качестве редуцированной схемы АРТ в рамках оптимизации лечения использовать битерапию: АТВ\*\*/г\*\* +ЗТС\*\*, ДРВ\*\*/г\*\* + ЗТС\*\*, ЛРВ/г\*\* +ЗТС\*\* [3,10,11,14-23].

Слабая рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Редуцированные схемы в большей степени показаны для пациентов с непереносимостью НИОТ. Условием назначения редуцированных схем является наличие у пациента совокупности факторов:

- неопределяемый уровень ВН в течение не менее 6 месяцев;
- $CD4^+$ - лимфоциты > 500 клеток/мкл;
- отсутствие клинических проявлений вторичных заболеваний в течение последних 6 месяцев;
- отсутствие резистентности к ИП, множественной резистентности;
- отсутствие хронического вирусного гепатита В;
- отсутствие беременности.

### **3.2 Хирургическое лечение**

Не показано для лечения ВИЧ-инфекции.

### **3.3 Иное лечение**

В настоящее время не существует альтернативных способов лечения ВИЧ-инфекции.

- Рекомендуется рассматривать АРТ как единственный метод сохранения жизни ВИЧ-инфицированного пациента и обеспечения высокого ее качества [2-11,14-23].

Сильная рекомендация (высокий уровень достоверности)

**Комментарии:** Прочие противомикробные препараты, не входящие в перечень АРВП, препараты метаболического профиля, иммунотропные препараты, в том числе



иммуноглобулины, кровезаменители, стимуляторы костного мозга и т.д., являются вспомогательной терапией для коррекции вторичных состояний при ВИЧ-инфекции. Эти препараты также могут быть жизненно важными на этапе интенсивной терапии манифестации СПИД, но они не способны заменить этиотропное лечение ВИЧ-инфекции.

#### **4. Реабилитация**

Реабилитация пациентов проводится по стандартам лечения и реабилитации тех вторичных заболеваний, которые выявляются у пациента, в зависимости от поражения органов / систем организма.

#### **5. Профилактика**

##### **5. Диспансерное наблюдение**

Диспансерное наблюдение является обязательным условием проведения АРТ. Все пациенты с диагностированной ВИЧ-инфекцией, обратившиеся в специализированные учреждения здравоохранения (уполномоченная медицинская организация), после консультирования, проведения клинического обследования с установлением клинического диагноза подлежат постановке на диспансерный учет и комплексному обследованию, а также подготовке к АРТ.

Диспансерное наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией осуществляется специально подготовленным врачом - инфекционистом центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями или врачами-инфекционистами других медицинских учреждений (федерального, регионального и муниципального подчинения), прошедшими подготовку для работы с пациентами с ВИЧ-инфекцией.

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

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

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

- оценка течения ВИЧ-инфекции;

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

### 5.1. Диагностические мероприятия при диспансерном наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией перед началом и в процессе проведения АРТ

- Рекомендуется провести следующие диагностические мероприятия для принятия решения о начале АРТ в неотложном порядке [2,5,9,10,11,14-23]:
- определение клинической стадии болезни по РК, 2006;
- определение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов;
- тест на беременность.

Сильная рекомендация (средний уровень доказательности)

- Рекомендуется провести следующие диагностические мероприятия для принятия решения о выборе АРВП [2,5,9,10,11,14-23]:
- определение уровня креатинина в сыворотке крови (расчет скорости клубочковой фильтрации) – при выборе TDF\*\*;
- исследование аллеля HLA В\*5701 – при выборе ABC\*\*;
- исследование уровня гемоглобина и нейтрофилов – при выборе AZT\*\*, Ф-АЗТ\*\*;
- определение количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов – при выборе EFV\*\*, NVP\*\*, RPV\*\*;
- исследование уровня трансаминаз – при выборе NVP\*\*; EFV\*\*;
- исследование уровня билирубина и его фракций – при выборе ATV\*\*;
- исследование липидного профиля – при выборе ИП и EFV\*\*;
- выявление остеопении или ее высокого риска – при выборе TDF\*\*

Сильная рекомендация (средний уровень доказательности)

- Рекомендуется провести плановые диагностические и консультативные мероприятия в процессе проведения АРТ с целью выявления ее эффективности и безопасности, а также приверженности лечению (таблица 9) [2-11,14-23].

Сильная рекомендация (средний уровень доказательности)

**Таблица 9.** Сроки плановых обследований у пациентов, получающих АРТ

| Сроки от начала АРТ         | Осмотр, консультирование | Исследования       |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------|
| Через 1 месяц от начала АРТ | - анамнез;               | - исследование ВН; |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- физикальный осмотр;</li> <li>- консультирование по вопросам АРТ;</li> <li>- оценка приверженности АРТ</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- клинический анализ крови;</li> <li>- АлАТ, АсАТ, креатинин</li> </ul>  |
| Через 2 месяца от начала АРТ   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- анамнез;</li> <li>- физикальный осмотр;</li> <li>- консультирование по вопросам АРТ;</li> <li>- оценка приверженности АРТ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- исследование ВН (проводится в случае, если за первый месяц лечения ВН снизилась менее, чем в 10 раз)</li> </ul>                      |
| Через 3 месяца от начала АРТ   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- анамнез;</li> <li>- физикальный осмотр;</li> <li>- консультирование по вопросам АРТ;</li> <li>- оценка приверженности АРТ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- исследование ВН, CD4;</li> <li>- клинический анализ крови;</li> <li>- АлАТ, АсАТ, креатинин;</li> <li>- общий анализ мочи</li> </ul> |
| Затем каждые 3 месяца до снижения ВН ниже уровня определения и роста CD4 $\geq$ 500 клеток/мкл | <ul style="list-style-type: none"> <li>- анамнез;</li> <li>- физикальный осмотр;</li> <li>- консультирование по вопросам АРТ;</li> <li>- оценка приверженности АРТ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- исследование ВН, CD4;</li> <li>- клинический анализ крови;</li> <li>- АлАТ, АсАТ, креатинин;</li> <li>- общий анализ мочи</li> </ul> |
| Далее каждые 6 месяцев (при CD4 $\geq$ 500 клеток/мкл и ВН ниже уровня определения)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- анамнез;</li> <li>- физикальный осмотр;</li> <li>- консультирование по вопросам АРТ;</li> <li>- оценка приверженности АРТ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- исследование ВН, CD4;</li> <li>- клинический анализ крови;</li> <li>- АлАТ, АсАТ, креатинин;</li> <li>- общий анализ мочи</li> </ul> |

Если через 1,5 года после начала АРТ у пациента в течение 6 месяцев и более отсутствуют клинические проявления вторичных заболеваний, а в двух последних

исследованиях, проведенных с интервалом не менее 3 месяцев, количество CD4  $\geq$  500 клеток/мкл и ВН ниже уровня определения, плановые визиты возможно проводить с интервалом в 6 месяцев.

- Рекомендуется провести плановые приемы врачей-специалистов [2,5,9,10,11,15,16]:
- врача-инфекциониста – через 1, (2), 3 месяца от начала АРТ; затем каждые 3 месяца до снижения ВН ниже уровня определения и CD4  $\geq$  500 клеток/мкл; далее каждые 6 месяцев (при CD4  $\geq$  500 клеток/мкл и ВН ниже уровня определения);
- врача-офтальмолога – каждые 6 месяцев при CD4 < 100 клеток/мкл; каждые 12 месяцев при CD4 > 100 клеток/мкл;
- врача-акушера-гинеколога – при стадии 3 по РК, 2006 и CD4  $\geq$  200 клеток/мкл – каждые 12 месяцев; во всех остальных случаях – каждые 6 месяцев;
- врача-невролога – каждые 6 месяцев при CD4 < 200 клеток/мкл; каждые 12 месяцев при CD4 > 200 клеток/мкл;
- врача-фтизиатра – при CD4 < 350 клеток/мкл для повторного назначения ХП туберкулеза по индивидуальной схеме на территории с высоким распространением лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Сильная рекомендация (низкий уровень доказательности)

- Рекомендуется провести плановые инструментальные исследования [2,5,9,10,11,15,16]:
- рентгенография (или флюорография) органов грудной клетки – каждые 6 месяцев;
- ЭКГ - лицам старше 40 лет – каждые 12 месяцев;
- цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау – по графику плановых осмотров гинеколога, но не реже 1 раза в год.

Сильная рекомендация (низкий уровень доказательности)

- Рекомендуется провести плановые лабораторные исследования [2,5,9,10-13,15,16]:
- диаскин-тест или реакция Манту – при постановке на диспансерный учет;
- HBsAg, анти-HBcor суммарные - каждые 12 месяцев (при отсутствии диагноза вирусного гепатита В);
- анти-HCV суммарные - каждые 12 месяцев (при отсутствии диагноза вирусного гепатита С);
- серологическое обследование на сифилис - каждые 12 месяцев.

Сильная рекомендация (средний уровень доказательности)

## **5.2. Методы оценки приверженности лечению**

- Рекомендуется проводить оценку приверженности АРТ при каждом плановом визите путем подсчета количества таблеток и заполнения опросника по приверженности АРТ [2,5,9,10,11,14-23].

Сильная рекомендация (средний уровень доказательности)

**Комментарии:** Подсчет позволяет косвенно определить приверженность лечению по количеству выданных и оставшихся таблеток (пациент приносит на приём все оставшиеся таблетки).

Оценка соблюдения режима терапии проводится по формуле:

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

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

Проводится количественная оценка приема каждого препарата в отдельности и всех препаратов в совокупности, результаты фиксируются в медицинской документации пациента.

Заполнение пациентом опросника по приверженности (представлен в приложении ГЗ) стимулирует у пациента формирование активного личного контроля над процессом лечения, что является наиболее эффективной мерой повышения приверженности. Заполненный опросник сохраняется в медицинской документации пациента.

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

### **6.1 Формирование у пациента с ВИЧ-инфекцией приверженности диспансерному наблюдению и лечению**

Лечение ВИЧ-инфекции проводится пожизненно и требует от пациентов точного соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии.

Соблюдение режима АРТ и диспансерного наблюдения должны рассматриваться в едином контексте своевременности и эффективности терапии. В настоящее время важнейшее значение приобретает выполнение задачи привлечения и удержания пациентов в рамках существующей системы помощи.

Приверженность пациента в контексте ВИЧ-инфекции должна рассматриваться на уровне:

- поддержания своего здоровья;
- сохранения здоровья окружающих;
- соблюдения режима диспансерного наблюдения;
- строгого выполнения схемы АРТ.

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

Формирование приверженности лечению как специфического поведения в отношении приема лекарств осуществляется в процессе общения, доверительного взаимодействия с пациентом.

Под приверженностью лечению понимают прием препаратов в строгом соответствии с назначением врача, когда пациент:

- вовремя принимает лекарство;
- принимает его в предписанной врачом дозе;
- соблюдает рекомендации по диете.

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

- высокий – пациент принимает  $\geq 95\%$  предписанных доз АРВП;
- средний – 85–94%;
- низкий –  $\leq 85\%$ .

### **6.2 Меры, направленные на оптимизацию соблюдения режима АРТ**

Меры программного уровня:

- доступность всех видов медицинской помощи, социальная поддержка, психологическое сопровождение;
- разработка, производство, регистрация и укрепление системы управления поставками лекарственных средств;
- использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами;
- оптимизация системы медицинской и социальной реабилитации потребителей психоактивных веществ.

Меры индивидуального характера:

- просвещение и консультирование пациентов;
- взаимная поддержка;
- лечение депрессии и расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ;
- нутритивная поддержка;
- финансовая поддержка;
- средства напоминания и взаимодействия;
- мониторинг вирусной нагрузки;
- подсчет количества таблеток;
- самоотчет.

### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

| №  | Критерии качества  | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности (сила) рекомендаций |
|----|--|-------------------------------------|--|
| 1. | После выявления лабораторных признаков ВИЧ-инфекции и явки пациента к врачу уточнен и выставлен диагноз ВИЧ-инфекция в течение 2-х недель с составлением плана диспансерного наблюдения  | низкий                              | слабая                                     |
| 2. | Выполнено молекулярно-биологическое исследование плазмы крови на концентрацию РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HTV-1) и исследование уровня CD4+клеток при установке диагноза  | высокий                             | сильная                                    |
| 3. | Выполнено назначение антиретровирусной терапии пациенту в течение 2 недель после выявления приоритетных показаний и уточнения приверженности   | высокий                             | сильная                                    |
| 4. | Выполнена флюорография или рентгенография легких, очаговая проба с туберкулином или проба с аллергеном бактерий туберкулезным рекомбинантным при его отсутствии ранее ( ) сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекция и далее в соответствии с планом диспансерного наблюдения  | средний                             | слабая                                     |
| 5. | Выполнено определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HbcAg Hepatitis B virus) при их отсутствии ранее ( в крови) сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекция и далее в соответствии с планом диспансерного наблюдения | средний                             | слабая                                     |
| 6. | Выполнена консультация врачом-инфекционистом и/или врачом- терапевтом по вопросам приверженности лечению (перед назначением АРТ и при каждом плановом визите)  | низкий                              | слабая                                     |

| №   | Критерии качества   | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности (сила) рекомендаций |
|-----|---|-------------------------------------|--|
| 7.  | Выполнено молекулярно-биологическое исследование плазмы крови на концентрацию РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HTV-1)   | низкий                              | сильная                                    |
| 8.  | Выполнено исследование CD4+ лимфоцитов в соответствии с планом диспансерного наблюдения   | низкий                              | сильная                                    |
| 9.  | Достигнут неопределяемый уровень вирусной нагрузки через 48 недель лечения (при высокой приверженности пациента лечению и отсутствии лекарственной устойчивости ВИЧ)  | высокий                             | сильная                                    |
| 10. | Выполнено молекулярно-генетическое исследование плазмы крови на наличие мутаций лекарственной резистентности в РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) (при смене антиретровирусной терапии при вирусологической неэффективности лечения) | высокий                             | сильная                                    |

### Список литературы

1. Адамян Л.В., Афонина Л.Ю., Баранов И.И., Воронин Е.Е., Кан Н.Е., Кузьмин В.Н., Козырина Н.В., Покровский В.В., Садовникова В.Н., Тютюнник В.Л., Юрин О.Г. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации (протокол лечения). Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2015; 3 (приложение). 24 с.
2. Барлетт Д., Галлант Д. Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010. М.: Р.Валент, 2010. 490с.
3. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288с.
4. Васильева И.А., Воронин Е.Е., Покровский В.В. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией. 2015. 8с.
5. **ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. В. Покровского. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 528 с.**
6. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. Приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения № 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией", утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. N 166.
7. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. 2-е изд., исправл. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 486 с.
8. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 186 с.



9. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
10. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зимина В.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2016; 6 (приложение). 120 с.
11. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. СПб., 2004. 696 с.
12. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с гепатитом С. МАСОИ. Москва, 2017. 69с.
13. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных взрослых. Клинические рекомендации. ННОИ. Москва, 2015. 114с.
14. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update).  
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>
15. [Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendation for the public health approach. WHO, 2<sup>nd</sup> edition, 2016. 480p. http://www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)
16. [Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. World Health Organization, 2016 Update. http://www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)
17. [European AIDS Clinical Society Guidelines Version 8.2 January 2017. 96 p. http://www.eacsociety.org](http://www.eacsociety.org)
18. [Frederick J. Lee et al. Efficacy of initial combination antiretroviral therapy for HIV-1: a meta-analysis. Oral Presentation. 7th IAS Conference, 2013. Kuala Lumpur, Malaysia](http://www.who.int/hiv)
19. [Guidelines on when to start antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV. WHO, September 2015. http://www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)
20. [Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services \(DHHS\). July 14, 2016. http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines](http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines)
21. [HIV 2015/2016. Edited Hoffmann C., Rockstroh J.K. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2015. 776с. https://hivbook.com/](https://hivbook.com/)
22. [Huldrych F. Günthard, Michael S. Saag, Constance A. Benson et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. 2016 Jul 12; 316\(2\): 191–210.](http://www.who.int/hiv)
23. [Lee FJ, Amin J, Carr A \(2014\) Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 114 Studies with up to 144 Weeks' Follow-Up. PLoS ONE 9\(5\).](http://www.who.int/hiv)
24. [WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization 2007.](http://www.who.int/hiv)

#### Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Воронин Евгений Евгеньевич\*** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, руководитель «Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей» Минздрава России, профессор

- кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции;
2. **Афони́на Лариса Юрьевна\*** – кандидат медицинских наук, ведущий специалист ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» - «Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ- инфекции у беременных и детей» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава России;
  3. **Розенберг Владимир Яковлевич\*** - кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России;
  4. **Латышева Инга Борисовна\*** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России;
  5. **Каминский Григорий Дмитриевич\*** - доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части КГУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»;
  6. **Буланьков Юрий Иванович\*** - доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Центра клинической лабораторной диагностики ФБГУ ВПО МО РФ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»;
  7. **Мельникова Татьяна Николаевна\*** - главный врач БУЗ «Вологодский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Департамента здравоохранения Вологодской области, главный внештатный специалист Северо-западного Федерального округа;
  8. **Радзиховская Маргарита Владимировна\*** – кандидат медицинских наук, главный врач ГУЗ «Челябинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Челябинской области;
  9. **Фомин Юрий Алексеевич\*** – кандидат медицинских наук, доцент, главный специалист ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» - «Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ- инфекции у беременных и детей» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава России.

\* является членом Национальной ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции.

**Конфликт интересов.** Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схемы прилагаются);

Рекомендации обсуждены и одобрены членами Национальной ассоциации специалистов в области профилактики, лечения и диагностики ВИЧ-инфекции, рабочей группой Профильной комиссии по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме. Доказательной базой для рекомендаций явились публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE. Оценка значимости рекомендаций приведена в соответствии с классификацией уровней их достоверности и доказательности (рейтинговой схемой).

Метод, использованный для формулирования рекомендаций - консенсус экспертов.

Методы валидации рекомендаций:

- внутренняя экспертная оценка;
- анализ соответствия нормативной базе;
- внешняя экспертная оценка.

Методология анализа доказательств

Отбор публикаций как потенциальных источников доказательств по уровню валидности каждого исследования.

Влияние доказательности, присваиваемой публикации, на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Для сведения к минимуму потенциальных ошибок вследствие субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекались независимые эксперты из числа наиболее опытных специалистов территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций – специалисты, имеющие высшее медицинское образование по следующим специальностям:

1. Инфекционные болезни;
2. Терапия;

3. Общая врачебная практика (семейная медицина);
4. Акушерство и гинекология;
5. Эпидемиология;
6. Клиническая лабораторная диагностика.

Клинические рекомендации могут использоваться при разработке учебно-методических комплексов для подготовки и повышения квалификации врачей.

Уровни достоверности доказательств

| Уровень      | Обоснование   |
|--------------|---|
| Высокий      | Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта, очень невелика         |
| Средний      | Дальнейшие исследования могут существенно повлиять на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку |
| Низкий       | Вероятность того, что дальнейшие исследования могут повлиять на оценку эффекта и изменить ее, очень высока      |
| Очень низкий | Любая оценка эффекта носит очень неопределенный характер  |

**Уровень убедительности рекомендаций** (основывается на балансе пользы и вреда с учетом размера эффекта, его желательности, качества доказательств)

Уровни убедительности рекомендаций

|                      |                              |
|----------------------|------------------------------|
| Сила рекомендации    | Настоятельность рекомендации |
| Сильная рекомендация | Применять                    |
| Слабая рекомендация  | Возможно применять           |

Порядок обновления клинических рекомендаций – один раз в два года.

### Приложение А3. Связанные документы

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11 января 2011 г. № 1 "Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»
2. Постановление Главного Государственного санитарного врача РФ от 21 июля 2016 года № 95 «О внесении изменений в [СП 3.1.5.2826-10 Профилактика ВИЧ-инфекции](#)»
3. [Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».](#)
4. [Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13 февраля 2012 г. № 16 «О неотложных мерах по противодействию распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации»](#)
5. [Приказ МЗ РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».](#)

6. [Приказ МЗ РФ от 8 ноября 2012 года № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека \(ВИЧ-инфекции\)».](#)
7. [Приказ МЗ РФ от 21 марта 2017 года № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».](#)
8. [Приказ Росстата РФ от 30 декабря 2015 г. № 672 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения».](#)
9. [Федеральный закон от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека \(ВИЧ-инфекция\)».](#)
10. [Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».](#)
11. [Федеральный закон 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» \(Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724\).](#)

## **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

**Б1.** Алгоритм действий при выявлении вирусологической неэффективности через 6 месяцев стартовой АРТ



## **Приложение В. Информация для пациентов**

После постановки диагноза ВИЧ-инфекции проводится беседа с пациентом о заболевании, его прогнозе и предполагаемой схеме лечения. Проводится беседа в доступной для него форме, при необходимости с привлечением психолога. Учитывая пожизненный прием препаратов и необходимость выработки максимальной приверженности наблюдению и лечению, при каждом визите оценивается понимание цели терапии пациентом и его индивидуальная удовлетворенность лечением. Оценка включает активный поиск нежелательных явлений длительной АРТ и психологических препятствий к соблюдению режима лечения, невнимание к которым приведет к пропускам доз у пациента.

## **Приложение Г.**

### **Приложение Г1. Характеристика антиретровирусных препаратов и схем АРТ**

Антиретровирусные препараты (АРВП) нарушают этапы жизненного цикла ВИЧ и тем самым препятствуют его размножению (репликации). В клинической практике применяют следующие группы АРВП:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) блокируют процесс обратной транскрипции (синтез провирусной ДНК на матрице вирусной

РНК), встраиваясь в синтезируемую цепочку ДНК и прекращая ее дальнейшую сборку;

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) блокируют необходимый для осуществления обратной транскрипции вирусный фермент обратную транскриптазу;
- ингибиторы протеазы (ИП) блокируют процесс формирования полноценных белков ВИЧ и, в конечном итоге, сборку новых вирусов;
- ингибиторы слияния и ингибиторы хемокиновых рецепторов CCR5 воздействуют на рецепторы, используемые вирусом для проникновения ВИЧ в клетку хозяина;
- ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ) блокируют процесс встраивания провирусной ДНК в ДНК человека, который осуществляется с помощью вирусного фермента – интегразы.

### **Схемы АРТ:**

Выделяют схемы АРТ первого, второго и т. д. ряда и схемы резерва (спасения) [1, 3, 4, 5].

Под *схемами первого ряда* понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ. Схема АРТ первого ряда включает 2 НИОТ (нуклеозидная основа) и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИИ или ИП, комбинированный с ритонавиром (усиленный ИП – ИП/г).

Под *схемами второго и последующего ряда* подразумевают режимы АРТ, применяемые в случае неэффективности терапевтических схем предыдущего ряда.

*Схемы резерва* (спасения) – нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов. Обычно они включают в себя препараты разных групп, подбор которых осуществляется индивидуально, исходя из анализа резистентности вируса к АРВП и ранее проводимой терапии.

Различают предпочтительные, альтернативные и применяемые в особых случаях схемы АРТ.

*Предпочтительные схемы* являются оптимальными по совокупности параметров: эффективность, безопасность (наименьшая вероятность развития угрожающих жизни побочных эффектов), переносимость (частота развития побочных эффектов), удобство приема, экономичность, в том числе для отдельных групп пациентов.

*Альтернативные схемы* уступают предпочтительным по какому-либо параметру или менее изучены.

*В особых случаях* применяют схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами, либо их стоимость существенно выше.



- принимать назначенные мне лекарственные препараты в соответствии с режимом приема и указаниями лечащего врача;
- в кратчайшие сроки сообщать лечащему врачу обо всех изменениях схемы лечения, а также об изменениях в моем состоянии, если я считаю, что это связано с назначенным мне лечением.

Я информирован(а), что в соответствии с требованиями Федерального Закона Российской Федерации № 323-ФЗ в случае нарушения сроков лабораторного обследования и/или посещения лечащего врача, меня будут приглашать в медицинскую организацию по телефону/посещением на дому специалистами поликлиники.

Пациент \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_  
(Ф.И.О.) (подпись)

Врач \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О.) (подпись)

### **Приложение Г3. Опросник по оценке приверженности АРТ**

#### **1. Пропущенные дозы в последние 7 дней**

За последние 7 дней сколько раз, в целом, Вы пропустили прием одной или более таблеток Ваших АРВП?

\_\_\_\_\_ раз

#### **2. Нарушение времени приема препаратов(а) в последние 7 дней**

За последние 7 дней сколько раз, в целом, Вы принимали одну или более таблеток Ваших АРВП более, чем через 2 часа после положенного времени?

\_\_\_\_\_ раз

#### **3. Шкала субъективной оценки**

Как Вы оцениваете свою приверженность АРТ в последний месяц (отметьте 1 пункт)

1. Очень плохо
2. Плохо
3. Удовлетворительно
4. Хорошо
5. Очень хорошо
6. Прекрасно



#### 4. 30-дневная визуальная аналоговая шкала

Пожалуйста, поставьте крестик на линии внизу в том месте, которое наиболее соответствует количеству АРВИ, которое Вы приняли за последний месяц. Мы будем удивлены, если для большинства это окажется 100%. 0% означает, что Вы не приняли ни одной таблетки; 50% означает, что Вы приняли половину от назначенного количества; 100% означает, что Вы приняли все назначенные таблетки.

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 0% | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% | 100% |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|

Ничего

Половина

Все

#### 5. Последняя пропущенная доза, мультивариантная шкала

Когда Вы в последний раз пропустили прием Вашего антиретровирусного препарата?

1. Сегодня
2. Вчера
3. На этой неделе
4. На прошлой неделе
5. Менее, чем месяц назад
6. Более, чем месяц назад
7. Я никогда не пропускал(а) прием препаратов

#### Приложение Г4. Дозирование АРВИ в зависимости от клиренса креатинина[1]

[1] EACS Guidelines Version 8.2 Jan 2017

| АРВИ          | Скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), мл/мин |                             |                      |                       | Гемодиализ                         |
|---------------|--|-----------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------|
|               | ≥ 50   | 30 - 49                     | 10 - 29              | < 10                  |                                    |
|               | Стандартная доза   |                             |                      |                       |                                    |
| <b>НИОТ</b>   |  |                             |                      |                       |                                    |
| ABC**         | 300 мг 2 раза в сутки  | Изменение дозы не требуется |                      |                       |                                    |
| AZT**         | 300 мг 2 раза в сутки  | Изменение дозы не требуется |                      | 100 мг 3 раза в сутки | 100 мг 3 раза в сутки <sup>1</sup> |
| ddI** ≥ 60 кг | 400 мг 1 раз в сутки   | 200 мг 1 раз в сутки        | 150 мг 1 раз в сутки | 100 мг 1 раз в сутки  | 100 мг 1 раз в сутки <sup>1</sup>  |

| АРВП                              | Скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), мл/мин |  |  |  | Гемодиализ  |
|-----------------------------------|--|--|--|--|---|
|                                   | ≥ 50   | 30 - 49  | 10 - 29  | < 10   |   |
|                                   | Стандартная доза   |  |  |  |   |
| ddI** < 60 кг                     | 250 мг 1 раз в сутки   | 125 мг 1 раз в сутки   | 100 мг 1 раз в сутки   | 75 мг 1 раз в сутки  | 75 мг 1 раз в сутки <sup>1</sup>                            |
| d4T**                             | 30 мг 2 раза в сутки   | 15 мг 2 раза в сутки   | 15 мг 2 раза в сутки   | 15 мг 2 раза в сутки   | 15 мг 2 раза в сутки <sup>1</sup>                           |
| FTC**                             | 200 мг 1 раз в сутки   | 200 мг каждые 48 часов   | 200 мг каждые 72 часа  | 200 мг каждые 96 часов   | 200 мг каждые 96 часов <sup>1</sup>                         |
| TDF**                             | 300 мг 1 раз в сутки   | 300 мг каждые 48 часов   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не рекомендуется</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не рекомендуется</li> </ul> | 300 мг каждые 7 дней <sup>1</sup>                           |
| ЗТС**                             | 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки               | 150 мг 1 раз в сутки   | 100 мг 1 раз в сутки   | 50 мг в первый день, далее 25 мг 1 раз в сутки                     | 50 мг в первый день, далее 25 мг 1 раз в сутки <sup>1</sup> |
| <b>Комбинированные формы НИОТ</b> |  |  |  |  |   |
| ABC/ЗТС**                         | 600/300 мг 1 раз в сутки                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Использование комбинированной формы не рекомендуется</li> </ul> |  |  |   |
| AZT/ЗТС**                         | 300/150 мг 2 раза в сутки                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Использование комбинированной формы не рекомендуется</li> </ul> |  |  |   |
| ABC/AZT/ЗТС*                      | 300/300/150 мг 2 раза в сутки                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Использование комбинированной формы не рекомендуется</li> </ul> |  |  |   |
| TDF/FTC                           | 300/200 мг 1 раз в сутки                                     | 300/200 мг каждые 48 часов   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не рекомендуется</li> </ul> |  |   |
| <b>ННИОТ</b>                      |  |  |  |  |   |
| EFV**                             | 600 мг 1 раз в сутки   | Изменение дозы не требуется  |  |  |   |

| АРВП         | Скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), мл/мин |  |         | Гемодиализ |
|--------------|--|--|---------|------------|
|              | ≥ 50   | 30 - 49  | 10 - 29 |            |
|              | Стандартная доза   |  |         |            |
| ETR**        | 200 мг 2 раза в сутки  | Изменение дозы не требуется  |         |            |
| NVP**        | 200 мг 2 раза в сутки  | Изменение дозы не требуется  |         |            |
| RPV/TDF/FTC* | 300/200/25 мг 1 раз в сутки                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендуется</li> </ul> |         |            |
| <b>ИП</b>    |  |  |         |            |
| ATV**/r**    | 300/100 мг 1 раз в сутки                                     | Изменение дозы не требуется <sup>2</sup>                             |         |            |
| DRV**/r**    | 800/100 мг 1 раз в сутки                                     | Изменение дозы не требуется <sup>2</sup>                             |         |            |
|              | 600/100 мг 2 раза в сутки                                    |  |         |            |
| FPV**/r**    | 700/100 мг 2 раза в сутки                                    | Изменение дозы не требуется <sup>2</sup>                             |         |            |
| LPV/r**      | 400/100 мг 2 раза в сутки                                    | Изменение дозы не требуется <sup>2</sup>                             |         |            |
| SQV**/r**    | 1000/100 мг 2 раза в сутки                                   | Изменение дозы не требуется <sup>2</sup>                             |         |            |
| <b>ИИ</b>    |  |  |         |            |
| RAL**        | 400 мг 2 раза в сутки  | Изменение дозы не требуется <sup>2</sup>                             |         |            |

<sup>1</sup> после гемодиализа; <sup>2</sup> данные, полученные у пациентов, ограничены; фармакокинетические исследования показали отсутствие необходимости изменения доз

#### **Приложение Г5. Смена АРВП при развитии лекарственной непереносимости[1]**

[1] Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendation for the public health approach. WHO, 2016

| АРВП      | Основные типы токсичности   | Факторы риска   | Выбор других АРВП  |
|-----------|---|---|--|
| ABC**     | Реакция гиперчувствительности   | Присутствие гена HLA-B*5701   | TDF**, AZT**, Ф-АЗТ**, d4T**, ddI**  |
| ATV**/r** | Отклонения от нормы на электрокардиограмме (удлинение интервала PR)       | Предшествующее поражение проводящей системы.<br><br>Параллельный прием других препаратов, которые могут удлинять интервал PR. | LPV/r** или FPV**/r** или DRV**/r**.<br><br>Если противопоказаны усиленные ИП, а ННИОТ неэффективны, следует рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов интегразы |
|           | Непрямая гипербилирубинемия (клинические проявления желтухи)              | Фоновое заболевание печени.<br><br>Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС. Параллельный прием гепатотоксичных препаратов.              |  |
|           | Почечнокаменная болезнь и риск недоношенности                             | Факторы риска неизвестны.   |  |
| AZT**     | Анемия, нейтропения, миопатия, липоатрофия или липодистрофия              | Исходная анемия или нейтропения.<br><br>Количество CD4 $\leq$ 200 клеток/мкл  | TDF**, ABC**   |
|           | Лактоацидоз или тяжелая гепатомегалия с гиперстеатозом                    | ИМТ >25 (или масса тела >75 кг). Продолжительное использование аналогов нуклеозидов.<br>Беременность.                         |  |
| d4T**     | Периферическая нейропатия, липоатрофия или липодистрофия                  | Возраст более 40 лет<br><br>Количество CD4 $\leq$ 200 клеток/мкл.<br><br>Параллельный прием изониазида или ddI.               | TDF**, AZT**, Ф-АЗТ**, ABC**   |
|           | Лактоацидоз или тяжелая гепатомегалия с гиперстеатозом, острый панкреатит | ИМТ >25 (или масса тела >75 кг). Продолжительное использование аналогов нуклеозидов.<br>Беременность.                         |  |

| АРВП      | Основные типы токсичности  | Факторы риска   | Выбор других АРВП  |
|-----------|--|---|--|
| DRV**/r** | Гепатотоксичность  | Фоновое заболевание печени.<br><br>Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС.<br><br>Параллельный прием гепатотоксичных препаратов                          | ATV**/r**, LPV/r**, ИИ.<br><br>Если DRV/r входит в состав АРТ третьего ряда, возможности ограничены. |
|           | Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности   | Аллергия на сульфаниламидные препараты  |  |
| EFV**     | Непрерывное токсическое действие на центральную нервную систему (например, проявляющееся в виде патологических снов, депрессии или спутанности сознания)                     | Депрессия или другое психическое расстройство (в предшествующем периоде или на начальном этапе лечения).<br><br>Прием препарата в дневное время | NVP**.<br><br>При непереносимости NVP** - усиленные ИП.  |
|           | Гепатотоксичность  | Фоновое заболевание печени.<br><br>Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС. Параллельный прием гепатотоксичных препаратов                                 |  |
|           | Конвульсии   | Судороги в анамнезе   |  |
|           | Реакция гиперчувствительности, синдром Стивенса-Джонсона. Потенциальный риск врожденных дефектов нервной трубки (очень низкий риск у человека).<br><br>Гинекомастия у мужчин | Факторы риска неизвестны  |  |
| ETR**     | Тяжелые кожные реакции и реакция гиперчувствительности.  | Неизвестно.   | Число вариантов ограничено.  |

| АРВП    | Основные типы токсичности   | Факторы риска   | Выбор других АРВП  |
|---------|---|---|--|
| LPV/r** | Отклонения от нормы на электрокардиограмме (удлинение интервала PR и QT, торсады)         | Предшествующее поражение проводящей системы.<br><br>Параллельный прием других препаратов, которые могут удлинять интервал PR.                     | ATV**/r** или FPV**/r** или DRV**/r**.<br><br>Если противопоказаны усиленные ИП, а ННИОТ неэффективны, следует рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов интегразы |
|         | Удлинение интервала QT  | Врожденный синдром удлиненного интервала QT.<br><br>Гипокалиемия.<br><br>Параллельный прием других препаратов, которые могут удлинять интервал QT |  |
|         | Гепатотоксичность   | Фоновое заболевание печени.<br><br>Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС.<br><br>Параллельный прием гепатотоксичных препаратов                            |  |
|         | Панкреатит  | Поздняя стадия ВИЧ-инфекции   |  |
|         | Риск недоношенности, липоатрофия или метаболический синдром, дислипидемия, тяжелая диарея | Факторы риска неизвестны  |  |
| NVP**   | Гепатотоксичность   | Фоновое заболевание печени.<br><br>Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС.   | EFV**.<br><br>При невозможности назначения EFV** – усиленные ИП.   |

| АРВП  | Основные типы токсичности  | Факторы риска  | Выбор других АРВП                          |
|-------|--|--|--|
|       |  | <p>Параллельный прием гепатотоксичных препаратов.</p> <p>CD4 &gt; 250/мкл у женщин и &gt; 400/мкл у мужчин.</p> <p>Первый месяц лечения (или не используется начальная доза).</p>  |  |
|       | Тяжелая кожная реакция и реакция гиперчувствительности (синдром Стивенса-Джонсона) | Факторы риска неизвестны   |  |
| RAL** | Острый некроз скелетных мышц, миопатия, миалгия                                    | Параллельный прием других препаратов, которые повышают риск миопатии и острого некроза скелетных мышц  | Число вариантов ограничено.                |
| TDF** | Дисфункция почечных канальцев, синдром Фанкони                                     | <p>Фоновые заболевания почек.</p> <p>Старший возраст.</p> <p>ИМТ &lt; 18,5 (или масса тела &lt; 50 кг).</p> <p>Сахарный диабет без лечения.</p> <p>Артериальная гипертензия без лечения.</p> <p>Параллельный прием нефротоксичных препаратов или усиленного ИП</p> | <p>AZT**, Ф-АЗТ**, d4T**, ABC**, ddI**</p> |
|       | Снижение минеральной плотности костной ткани                                       | Остеомаляция и патологические переломы в анамнезе.   |  |

| АРВП | Основные типы токсичности                                  | Факторы риска  | Выбор других АРВП |
|------|--|--|-------------------|
|      |  | Факторы риска по остеопорозу и нарушению минерализации костной ткани |                   |
|      | Лактоацидоз или тяжелая гепатомегалия с гиперстеатозом     | Длительное воздействие аналогов нуклеозидов.<br>Ожирение.            |                   |
|      | Обострение хронического вирусного гепатита В (реактивация) | Отмена TDF**.  |                   |

**Комментарии:** *ставудин\*\* может использоваться исключительно в дозировке 30 мг 2 раза в сутки [16]*

[1] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 170 от 27 мая 1997 года «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра»

[2] Приказ Росстата РФ от 30 декабря 2015 г. № 672 "Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения"

[3] Рекомендации профильной комиссии по вопросам ВИЧ-инфекции МЗ РФ (октябрь 2016 г.)

[4] Утверждена Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 года № 166

[5] Приказ Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 года № 166

[6] Российские критерии случаев, в которых туберкулез следует рассматривать как проявление СПИДа у пациентов с ВИЧ-инфекцией:

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



[7] EACS Guidelines Version 8.2 Jan 2017

[8] Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendation for the public health approach. WHO, 2016