

Клинические рекомендации

ВИЧ-инфекция у взрослых

# Кодирование по Международной статистической

# классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: B20, B21, B22, B23, B24, Z21

# Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия: **2023**

Разработчик клинической рекомендации

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

**Национальная вирусологическая ассоциация.**

**Дополнить онкологами**

**Оглавление**

# Ключевые слова

# Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

2. Диагностика

3. Лечение

4. Реабилитация

5. Профилактика

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания Критерии оценки качества медицинской помощи

Список литературы

Приложение А1. Состав рабочей группы

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Приложение Г.

**Ключевые слова**

**Список сокращений**

АДФ – аденозиндифосфат;

АУТОТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;

АФЛС – антифосфолипидный синдром;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин;

ВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (или первичная иммунная тромбоцитопения);

ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания;

МДС – миелодиспластический синдром;

МКЦ – мегакариоциты;

Rh-фактор – резус фактор;

РКМФ – растворимые комплексы фибрин-мономера;

СЗП – свежезамороженная плазма;

СКВ – Системная красная волчанка;

ТПО – тироидная пероксидаза;

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота;

ДБКЛ - Диффузная В-крупноклеточная лимфома

ЛБ- Лимфома Беркитта

ПЛЦНС - Первичная лимфома центральной нервной системы

ЛХ- Лимфома Ходжкина

ПБЛ- Плазмобластная лимфома

ПВЛ – первичная выпотная лимфома

ПХТ – программная химиотерапия

3TC – Ламивудин

ABC – Абакавир

ABC / 3TC – Абакавир+Ламивудин (ФКД)

ABC / ZDV/ 3TC – Абакавир+Зидовудин+Ламивудин (ФКД)

ATV – Атазанавир

BIC / FTC / TAF – Биктегравир+Тенофовира алафенамид+Эмтрицитабин (ФКД)

CD – кластер дифференцировки (англ. Cluster of Differentiation)

CD4 – CD4+ лимфоциты (Т-лимфоциты с рецептором CD4 )

CD8 – CD8+ лимфоциты (Т-лимфоциты с рецептором CD8 )

COBI – Кобицистат

d4T – Ставудин

ddI – Диданозин

DHHS – департамент здравоохранения и социальных служб США

DOR – Доравирин

DOR /3TC / TDF – Доравирин+Ламивудин+Тенофовир (ФКД)

DRV – Дарунавир

DTG – Долутегравир

DTG/RPV- Долутегравир+Рилпивирин (ФКД)

DTG/3ТC- Долутегравир +Ламивудин (ФКД)

EFV – Эфавиренз

ETR – Этравирин

ESV – Элсульфавирин

EVG / C / FTC / TAF – Кобицистат+Тенофовира алафенамид+Элвитегравир+Эмтрицитабин (ФКД)

FPV – Фосампренавир

FTC – Эмтрицитабин

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

HLA-B\*5701 – аллель 5701 локуса В главногокомплекса гистосовместимости человека

IGRA – Interferon gamma release assay, анализ выявления гаммаинтерферона

LPV / RTV – Лопинавир+Ритонавир (ФКД)

MVC – Маравирок

NVP – Невирапин

RAL – Ралтегравир

RPV – Рилпивирин

RPV / TDF / FTC – Рилпивирин+Тенофовир+Эмтрицитабин (ФКД)

RTV, r – Ритонавир

SQV – Саквинавир

TAF – Тенофовира алафенамид

TDF –Тенофовир\*\* (акт. вещ-во Тенофовира дизопроксила фумарат)

ZDV – Зидовудин

АДС - адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин

АДФ – аденозиндифосфат;

АКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРВП – антиретровирусные препараты

АРТ – антиретровирусная терапия

АРЧIg - антирабический иммуноглобулин, человеческий

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АУТОТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;

АФЛС – антифосфолипидный синдром;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

БЦЖ - бацилла Кальметта–Герена

ВВЗ - вирус варицелла-зостер (вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая)

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин;

ВГА - вирус гепатита А

ВГВ - вирус гепатита В

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

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

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;

ВСВИС – воспалительный синдром восстановления иммунной системы

ГВIg - иммуноглобулин против вируса гепатита В

ДБКЛ - Диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДН – диспансерное наблюдение

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБ – иммунноблотинг

ИИ – ингибиторы интегразы ВИЧ

ИМТ – индекс массы тела

ИП – ингибиторы протеазы ВИЧ

ИП / r – ингибиторы протеазы

ВИЧ, бустированные Ритонавиром

ИПВ - инактивированная полиомиелитная вакцина

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИС – иммунный статус

ИС – ингибиторы слияния (фузии)

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (или первичная иммуннаятромбоцитопения);

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХА – иммунохроматографический анализ

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ

КПК вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи

КТ – компьютерная томография

ЛБ- Лимфома Беркитта

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ-инфекцией

ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания;

ЛХ- Лимфома Ходжкина

МДС – миелодиспластический синдром;

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

МКЦ – мегакариоциты;

МО – медицинская организация

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСМ - мужчины, практикующие секс с мужчинами

НИОТ – нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

НЧIg - нормальный человеческий иммуноглобулин

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОГК – органы грудной клетки

ОПВ - оральная полиомиелитная вакцина

ПБЛ- Плазмобластная лимфома

ПВЛ – первичная выпотная лимфома

ПГЛ – персистирующая генерализованная лимфаденопатия

ПИН - потребители инъекционных наркотиков

ПКВ - пневмококковая конъюгированная вакцина

ПКП – постконтактная профилактика

ПЛЦНС - Первичная лимфома центральной нервной системы

ППВ - пневмококковая полисахаридная вакцина

ПСIg - противостолбнячный иммуноглобулин

ПХТ – программная химиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦП – пневмоцистная пневмония

Rh-фактор – резус фактор;

РК – Российская классификация ВИЧ-инфекции

РКМФ – растворимые комплексы фибрин-мономера;

РНК – рибонуклеиновая кислота

СА - столбнячный анатоксин

СЗП – свежезамороженная плазма;

СК – саркома Капоши

СКВ – Системная красная волчанка;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТПО – тироидная пероксидаза;

УЗИ – ультразвуковое исследования

УНРЗ – уникальный номер регистровой записи

Ф-АЗТ – Фосфазид

ФКД – фиксированная комбинация доз

ХБП – хроническая болезнь почек

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ХП – химиопрофилактика

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота;

ЭКГ – электрокардиография

**Термины и определения**

**Антиретровирусная терапия (АРТ)** – этиотропная терапии 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 семейства 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 мл плазмы.

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

**«Всплеск (подскок) виремии» (blip)** —однократный подъём вирусной нагрузки до уровня менее 200 копий/мл после неопределяемой.

**Генотипирование** – метод, основанный на непрямой оценке лекарственной устойчивости путём сравнения консенсусной последовательности РНК ВИЧ с последовательностью РНК ВИЧ, полученной от пациента.

**Иммунный статус (ИС)** – оценка состояния иммунной системы. При ВИЧ-инфекции исследуют процентное содержание и абсолютное количество иммунных клеток регуляторного звена (хелперные 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. У здоровых лиц значение ИРИ равно или выше 1. При ВИЧ-инфекции происходит инверсия показателя за счёт снижения доли CD4; 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 *2*

препаратов. Индекс массы тела рассчитывается по формуле: ИМТ (кг/м²) = *m/ h , где m -* масса тела в кг, *h –* рост в м.

**Иммунохроматографический анализ (ИХА)** – лабораторный иммунологический метод анализа, основанный на принципе тонкослойной хроматографии и включающий реакцию между антигеном и соответствующем ему антителом в биологических материалах. Проводится с помощью специальных тест-полосок, панелей или тест-кассет.

**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).

**«Низкоуровневая виремия»** – повторяющиеся значения вирусной нагрузки в интервале 50 – 1000 копий / мл (low level viremia). «Низкоуровневая виремия» является предиктором развития лекарственной устойчивости ВИЧ.

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

**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 – CD4 -Т-лимфоциты** – антигенраспознающие Т-лимфоциты-хелперы, обязательный компонент индукции гуморального ответа на Т-зависимые антигены.

**+**

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

**Элитный контроллер** *–* лицо, относящееся к небольшой группе ВИЧ-инфицированных пациентов, которым удаётся сдерживать вирусную репликацию без антиретровирусной терапии, в связи с чем, несмотря на достоверную серологическую инфицированность, вирусная РНК в плазме крови методом ПЦР не обнаруживается Распространённость элитных контроллеров, обладающих способностью к длительному подавлению репликации вируса, составляет менее 1%, временный контроль наблюдается несколько чаще.

**Активный адаптивный иммунитет** – иммунитет, который формируется после перенесенной инфекционной болезни или вакцинации, т.е. после контакта с антигеном.

**Анатоксины** – иммунобиологические препараты для активной иммунизации, представляющие собой обезвреженные экзотоксины бактерий, обладающие иммуногенностью и лишенные токсигенности.

**Антигены** – чужеродные вещества, стимулирующие выработку антител иммунной системой. Антигены могут быть живыми (например, вирусы или бактерии) или инактивированными.

**Антитела** – белки, вырабатываемые иммунной системой в ответ на воздействие специфических антигенов и помогающие организму бороться с инфекциями и обезвреживать чужеродные вещества.

**Вакцина** – суспензия живых (обычно аттенуированных) или инактивированных микробов (вирусов или бактерий) либо их фракций, вводимая с целью формирования активного специфического иммунитета ипрофилактики инфекционного заболевания и его осложнений.

**Вакцинация** – введение в организм человека иммунобиологического препарата (вакцины, анатоксина или иммуноглобулина) с целью формирования активного специфического иммунитета.

**Живые аттенуированные (ослабленные) вакцины** – это иммунобиологические препараты для активной иммунизации, содержащие живые микроорганизмы (бактерии, вирусы) с ослабленной вирулентностью при сохранившейся иммуногенности (вакцинные штаммы).

**Иммунизация** – искусственное создание специфического иммунитета с помощью введения иммунобиологических препаратов. Иммунизация может быть активной и пассивной. Активная иммунизация – это образование антител или формирование других иммунных реакций путем введения вакцин или анатоксинов. Пассивная иммунизация – формирование временного иммунитета за счет введения в организм антител в виде иммуноглобулинов или антитоксических сывороток.

**Иммунный ответ** – защитная реакция иммунной системы на антигены, в результате которой образуются белковые молекулы – антитела, или иммуноглобулины, (гуморальный иммунитет) и специфические клетки (клеточный иммунитет).

**Иммуноглобулин (Ig)** – препарат (стерильный раствор), полученный из плазмы доноров и содержащий антитела. Также называется нормальный иммуноглобулин, сывороточный иммуноглобулин или гамма-глобулин (IgG). Нормальный иммуноглобулин применяют для пассивной иммунизации лиц, находившихся в тесном контакте с больными рядом инфекционных заболеваний.

**Пассивный иммунитет** – иммунитет, возникающий при введении в организм антител (иммуноглобулинов).

Убитые (инактивированные вакцины) – это иммунобиологические препараты для активной иммунизации, содержащие убитые целые микроорганизмы (бактерии или вирусы) или их части (антигены, антигенные комплексы, надмолекулярные структуры), лишенные вирулентности при сохранившейся иммуногенности.

# 1. Краткая информация

#### 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**ВИЧ-инфекция** – инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа. Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной системы являются оппортунистические инфекции,

злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что при отсутствии специфического лечения ведёт к гибели инфицированного человека [1,2,3,4,5]

#### 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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, интеграза, протеаза); белки и гликопротеиды (gp41 и gp120), 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) путём 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. Образуемые 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) приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, ею функциональной несостоятельности, постепенному истощению и, как результат, прогрессирующему иммунодефициту.

Большое количество циркулирующих в крови вирусных частиц («вирусная нагрузка» ВН) определяет вероятность быстрого снижения количества иммунных клеток. Имеется чёткая связь между темпом снижения количества CD4 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 концентрация циркулирующих иммунных комплексов.

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

Характерным проявлением 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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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) [1,2,3,4,5,6].

**Пути передачи вируса:** естественный (половой, от матери ребенку) и искусственный (парентеральный - инъекционный, трансфузионный, трансплантационный, в том числе при попадании зараженного материала на поврежденную кожу и слизистые оболочки глаз, носа и ротовой полости).

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

**Половой путь** – в последние годы является доминирующим в распространении 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 ребёнку** – может произойти на 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; переливании ВИЧ-инфицированной крови и ее препаратов; использовании медицинского и немедицинского инструментария, загрязненного биологическими жидкостями человека,

инфицированного ВИЧ. Кроме того, факторами заражения могут быть органы и ткани доноров, используемые для трансплантации.

#### 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) предусмотрены коды для различных состояний и медицинских услуг, связанных с ВИЧ-инфекцией. Кодирование предназначено для статистического учёта 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, 7].

#### Ниже приводятся:

#### Состояния и медицинские услуги, связанные с ВИЧ-инфекцией, в соответствии с МКБ-10.

#### 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 *P. 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 неуточнённых инфекционных и паразитарных болезней.

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

B21.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши;

B21.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта;

B21.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом;

B21.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей;

B21.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований;

B21.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований;

B21.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточнённых злокачественных новообразований.

**Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других уточненных болезней (B22):**

B22.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии;

B22.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита;

B22.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома;

B22.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.

**Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний (B23):**

B23.0 – Острый ВИЧ-инфекционный синдром;

B23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями (персистентной) генерализованной лимфаденопатии;

B23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.

B23.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний.

B24 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], неуточненная.

F02.4 – Деменция при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (В22.0);

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 отчётности о больных ВИЧ-инфекцией (форма № 61), являются коды В20-В24. 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 подтверждённым диагнозом некорректно. Вместо него рекомендуется использование кода В23.

*Комментарии:*

на практике у многих пациентов с бессимптомной ВИЧ инфекцией имеется увеличение лимфатических узлов, состояние таких пациентов может соответствовать категории В23.1. У большинства регистрируются иммунологические нарушения (снижение количества CD4 у многих пациентов, а инверсия соотношения CD4/CD8 – почти у всех) или гематологические изменения (лимфопения, анемия, тромбоцитопения). Для таких пациентов целесообразно использовать код по МКБ-10 В23.2.

#### 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции (РК, 2006) [4,5,7] стадия и фаза заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений. Уровень ВН и CD4 не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания.

***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 мес, 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, лёгких; 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.**

***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 нед до 3 мес, но в единичных случаях может увеличиться до 1 года. В этот период происходит активное размножение ВИЧ в отсутствие

клинических проявлений заболевания, антитела к ВИЧ могут не выявляться. Диагноз ВИЧ инфекции на данной стадии ставят на основании эпидемиологических данных; он может быть лабораторно подтверждён 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 может находиться в стадии первичных проявлений в течение 12 мес после сероконверсии (появления антител к ВИЧ).

Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

**Стадия 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.

**Стадия 2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний** может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулёзные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках. Может отмечаться увеличение печени, селезёнки, 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.

**Стадия 2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями***.* В 10–15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного снижения уровня CD4 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 тяжёлыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях иметь смертельный исход.

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких мес, но обычно составляет 2–3 нед. 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 счёт модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4. 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 -1

отмечается постепенное снижение количества CD4 со средней скоростью 50–70 мкл в год.

**Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний.** Продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4 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 обусловливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний.

В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяются:

**Стадия 4А** (обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения). Для неё характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у -1

пациентов с уровнем CD4 около 350 мкл .

**Стадия 4Б** (обычно 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 туберкулёз, ограниченный одной анатомической областью. Например, это может быть туберкулёз лёгких, в том числе с поражением бронхиальных лимфоузлов, или внелёгочный туберкулёз, но с поражением одного органа. Обычно стадия 4Б развивается у -1

пациентов с уровнем CD4 200–350 мкл .

**Стадия 4В** (обычно через 10–12 лет от момента заражения) характеризуется развитием тяжёлых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением центральной нервной системы. Обычно стадия -1

4В развивается у пациентов с уровнем CD4 <200 мкл .

Характерные для стадии 4 вторичные заболевания могут не проявляться, по крайней мере, какое-то время. Поэтому в течение стадии вторичных заболеваний выделяют фазы прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ или на фоне АРТ при её 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 ещё 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, близким к нулю, и тяжёлыми вторичными заболеваниями, лечение ВИЧ-инфекции не является бесперспективным, поэтому постановка диагноза «ВИЧ-инфекция, терминальная стадия» не рекомендуется.

#### 1.6 Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции

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

При обосновании диагноза следует указать эпидемиологические, клинические и лабораторные данные, на основании которых поставлен диагноз ВИЧ инфекции.

При формулировке диагноза констатируют наличие ВИЧ инфекции, указывают стадию и фазу заболевания. Стадию заболевания определяют по наиболее тяжёлому состоянию, связанному с ВИЧ, которое когда-либо отмечалось у пациента.

Необходимо также указывать вторичное заболевание, обусловившее стадию болезни и, если ВИЧ инфекция находится в стадии прогрессирования, указать заболевание, обусловившее фазу прогрессирования.

Помимо вторичных заболеваний, т.е. заболеваний, развивающихся вследствие характерного для ВИЧ инфекции иммунодефицита, у больных ВИЧ инфекцией следует отмечать другие сопутствующие заболевания, которые также должны быть отражены в диагнозе в разделе сопутствующий диагноз.

#### 1.7. Перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациента синдрома приобретённого иммунодефицита

Диагноз СПИД ставится, если у человека с ВИЧ-инфекцией выявляется хотя бы одно из перечисленных ниже заболеваний (при отсутствии других причин для их развития):

Кандидоз пищевода;

Кандидоз трахеи, бронхов или лёгких;

Рак шейки матки (инвазивный);

Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелёгочный);

Внелёгочный криптококкоз;

Криптоспоридиоз кишечника с диареей> 1 мес;

Цитомегаловирусная инфекция (с поражением других органов, кроме печени, селезёнки, лимфатических узлов) у пациента в возрасте старше одного мес;

Цитомегаловирусный ретинит с потерей зрения;

Энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ (ВИЧ-энцефалит);

Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса: хронические язвы, сохраняющиеся более 1 мес., или бронхит, пневмония, эзофагит у пациента в возрасте старше одного мес; Гистоплазмоз диссеминированный или внелёгочный;

Изоспороз кишечника (с диареей длительностью более 1 мес.);

Саркома Капоши;

Интерстициальная лимфоидная пневмония у ребёнка в возрасте до 13 лет; Лимфома Беркитта (или другая В-клеточная неходжкинская лимфома); Иммунобластная лимфома;

Лимфома мозга первичная;

Микобактериозы, вызванные *M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*, диссеминированные или внелёгочные;

Туберкулез легких у взрослого или подростка старше 13 лет, при наличии тяжелого

иммунодефицита: CD4 <200 мкл или <15% в соответствии с классификацией иммунных нарушений ВОЗ [3,4,5,7].

Туберкулёз внелёгочный при наличии тяжёлого иммунодефицита: CD4 <200 мкл или <15% в соответствии с классификацией иммунных нарушений ВОЗ;

Другие недифференцированные диссеминированные или внелёгочные микобактериозы; Пневмоцистная пневмония;

Пневмонии возвратные (две и более в течение 12 мес);

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;

Сальмонеллёзные (нетифоидные) септицемии возвратные;

Токсоплазмоз мозга у пациента в возрасте старше одного мес;

Синдром истощения, обусловленный ВИЧ.

*Если у пациента с ВИЧ-инфекцией нет ни одного из вышеперечисленных заболеваний, диагноз «СПИД» неправомерен.*

#### 1.8 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

*Клиническая картина ВИЧ-инфекции отражена в классификации. См 1.5*

# 2. Диагностика

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливает врач-инфекционист Центра СПИД путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований [3,4,5,8-11].

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

установление факта инфицирования ВИЧ (лабораторное заключение о наличии серологических и/или генетических маркёров ВИЧ-инфекции);

установление развёрнутого клинического диагноза – определение стадии и маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количества CD4 и уровня РНК ВИЧ в крови).

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

***Эпидемиологические критерии диагноза ВИЧ-инфекции [11-13] (5С):***

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

переливание крови или её препаратов, пересадка органов и тканей от ВИЧ инфицированного лица;

рождение у обследуемой женщины ребенка, инфицированного ВИЧ.

**2. Факторы, свидетельствующие о высоком риске заражения ВИЧ:**

рождение обследуемого лица от ВИЧ-инфицированной матери, не получавшей профилактику передачи ВИЧ ребенку;

регулярные незащищенные (без использования презерватива) половые контакты с ВИЧ инфицированным пациентом или совместный с ним парентеральный приём психоактивных веществ**.**

**3. Факторы, свидетельствующие о возможности заражения ВИЧ-инфекцией:**

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

половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером: однократный незащищенный или регулярные с использованием презерватива (возможны случаи его неправильного использования);

повреждение кожи и слизистых оболочек медицинскими инструментами, загрязнёнными биологическим материалом.

переливание крови, пересадка органов и тканей, парентеральные вмешательства на территориях с высоким (> 1% всего населения) уровнем распространения ВИЧ. незащищённые половые контакты, с партнёром, чей ВИЧ-статус неизвестен (последнее обследование более 3 мес до полового контакта), отсутствие практики использования презерватива при каждом половом контакте, приём психоактивных веществ, немедицинские парентеральные вмешательства

#### 2.1 Жалобы и анамнез

В целях оценки риска заражения ВИЧ и выбора тактики диагностики заболевания при сборе анамнеза рекомендуется получить информацию о [14-22] (2А):

формах поведения, сопряженных с риском заражения ВИЧ**;**

времени и пути заражения ВИЧ (вероятном или известном)**;**

тестировании на ВИЧ (дата первого положительного теста на ВИЧ, причина проведения тестирования, последний отрицательный тест на ВИЧ)**;**

наличии заболеваний, имеющих одинаковый с ВИЧ-инфекцией механизм передачи (вирусные гепатиты В и С, заболевания, передающиеся половым путём) или способствующих заражению ВИЧ**;**

сексуальном и репродуктивном здоровье (методы контрацепции в настоящее время, данные о беременностях)**;**

курении, употреблении алкоголя и других психоактивных веществ**.**

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, туберкулёз, увеличение лимфатических узлов, «мононуклеозоподобный синдром», изменения массы тела, телосложения) [16,17,23,24] (2А).

При сборе анамнеза болезни у пациента с подозрением на ВИЧ особое внимание рекомендовано обращать на возможные проявления туберкулёза (лихорадка, кашель, снижение массы тела, ночная потливость) [3,5] [25] (1B).

#### 2.2 Физикальное обследование

В рамках физикального обследования необходимо обращать внимание на клинические проявления, характерные для ВИЧ-инфекции и признаки, свидетельствующие о перенесенных или имеющихся вторичных заболеваниях.

При проведении физикального обследования всех пациентов с целью диагностики ВИЧ инфекции, определения ее стадии, наличия вторичных заболеваний, оппортунистических инфекций, выявления осложнений [3,5, 25] (1В):

оценить общее состояние, обращая внимание на изменение массы тела, телосложение (наличие признаков липодистрофии);

полный осмотр кожи и слизистых оболочек всего тела, включая перианальную 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.

оценить неврологический и психический статус, обращая внимание на: симптомы невропатии, ухудшения зрения, 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.

#### 2.3 Лабораторные диагностические исследования

Тестирование на ВИЧ должно быть добровольным и основанным на следующих принципах:

1. Информированное согласие пациента;

2. Конфиденциальность;

3. Консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции, в т.ч. до и послетестовое; 4. Обеспечение достоверности результатов тестирования и своевременности предоставления врачу-клиницисту;

5. Сотрудничество со службами оказания медико-социальной и психологической помощи; 6. Анонимность по желанию пациента.

В целях установления диагноза ВИЧ-инфекции **рекомендовано** проводить медицинское освидетельствование на выявление ВИЧ в полном соответствии с алгоритмом, представленным в СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции», (см. Главы IV. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции и V. Порядок освидетельствования на ВИЧ инфекцию санитарно-эпидемиологических правил, утверждённых Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011 г. № 1, а также *Приложение 2* форма информированного согласия) [26-31] (2А).

*Комментарии:**так же в соответствии с приказом МЗ РФ от 20.12.2012 г № 1177н (в редакции Приказа МЗ РФ от 10.08.2015 г. № 549н) при обращении за медицинской помощью в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях, пациент подписывает общее информированное согласие на медицинские вмешательства, проводимые в медицинском учреждении, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств (определен приказом Минздравсоцразвития России от 23.04.2012 г. № 390н). Пунктом 9 указанного приказа утверждены лабораторные методы обследования, в том числе клинические, биохимические, бактериологические, вирусологические, иммунологические. В свою очередь, согласно Приказу Минздрава РФ от 21.02.2000 г. № 64 "Об утверждении Номенклатуры клинических лабораторных*

*исследований", в номенклатуре клинических лабораторных исследований определены иммуносерология (п. 9.2.3.) и микробиологические методы идентификации вирусов (п. 9.2.4.), что разрешает проведение ИФА и ПЦР-диагностики ВИЧ-инфекции при подписании информированного согласия на медицинское вмешательство.*

**Задачи лабораторного обследования при постановке на диспансерный учёт по поводу ВИЧ-инфекции включают:**

подтверждение диагноза ВИЧ инфекции;

определение степени иммуносупрессии (по абсолютному и процентному содержанию CD4 и CD8);

выявление показаний к химиопрофилактике вторичных заболеваний (по абсолютному и процентному содержанию CD4);

выявление жизненных показаний к неотложному старту АРТ

выявление вторичных заболеваний, определение их тяжести и необходимости лечения; выявление сопутствующих заболеваний, определение их тяжести и необходимости лечения.

**Неспецифическими лабораторными признаки ВИЧ-инфекции являются:**

снижение количества лимфоцитов, особенно CD4;

увеличение количества CD8;

инверсия соотношения CD4 / CD8 (снижение до значения менее 1);

нарастание количества иммуноглобулинов, преимущественно за счёт IgG; проявления цитопенического синдрома (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

**Рекомендуется** провести следующие лабораторные диагностические мероприятия всем пациентам при постановке на диспансерный учёт для уточнения стадии заболевания: исследование CD4 [32-37] (2А);

исследование CD8 [32-37] (4С);

количественное определение РНК ВИЧ-1 в плазме крови методом ПЦР [32-39] (2А); общий (клинический) анализ крови, развёрнутый [41] (4С);

общий (клинический) анализ мочи [42] (4С);

анализ крови биохимический общетерапевтический [42] (4С);

анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический [42] (4С); **Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, провести следующие диагностические мероприятия при необходимости принятия решения о начале АРТ в неотложном порядке:

определение клинической стадии болезни по РК, 2006 [37, 161] (2А);

исследование CD4 [37, 161] (2А);

исследование уровня хорионического гонадотропина в крови [94, 200, 201] (1А). **Рекомендуется**всем пациентам при постановке на диспансерный учет провести комплекс лабораторных диагностических исследований для выявления следующих заболеваний

[16, 17, 37, 249-253] (2B):

сифилис (см. соответствующие клинические рекомендации);

вирусный гепатит С (см. соответствующие клинические рекомендации);

вирусный гепатит В (см. соответствующие клинические рекомендации);

токсоплазмоз (Toxoplasma gondii) (см. соответствующие клинические рекомендации);

цитомегаловирус (Cytomegalovirus) (см. соответствующие клинические рекомендации); туберкулёз (см. соответствующие клинические рекомендации).

**Рекомендуется** всем пациентам при постановке на диспансерный учет провести диагностику хронических заболеваний почек (см. соответствующие клинические рекомендации):

исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (в т.ч. проба Реберга) (см. соответствующие клинические рекомендации). [31, 37,49] (2В).

***Рекомендуется***с целью скрининга рака шейки матки провести всем пациенткам при постановке на диспансерный учет

цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала; молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma virus). [43,44,45,46,47] (2A)

**Рекомендуется** у пациентов с заболеваниями почек дополнительно проводить [48,49,50] (2А):

исследование уровня общего кальция в крови;

определение фосфатов в крови.

*Комментарии: данные исследования целесообразно проводить у пациентов из групп риска (лица старше 65 лет, лица имеющие гиперпаратиреоз, синдром мальабсорбции, туберкулёз, сахарный диабет, переломы в анамнезе, приём эфавиренза\*\*, СКФ менее 60 мл/мин, ИМТ более 30, ХПН, ХБП 4ст.).*

**Рекомендуется** при выявлении у пациента числа CD4 <100 мкл:

определение антигена криптококка (Cryptococcus neoformans) в крови – диагностика криптококкоза [37, 51] (2A);

определение кислотоустойчивых бактерии в кале, моче и мокроте – диагностика туберкулёза и микобактериоза: микроскопическое (бактериоскопия) исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium spp.*), микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулёза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (микобактерий туберкулёза) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на микобактерии (*Mycobacterium spp.*), микробиологическое (культуральное) исследование кала на микобактерии (*Mycobacterium spp.*) [37,52,53,54] (2C).

*Комментарии: культуральная и молекулярно-генетическая диагностика микобактериозов проводится в МО противотуберкулёзной службы.*

**Рекомендуется** использовать у взрослых для определения первой, второй и третьей иммунных категорий (отсутствие иммунодефицита, умеренный, выраженный или тяжелый иммунодефицит) показатели абсолютного количества CD4, для определения тяжелого иммунодефицита – показатели абсолютного количества и процентного содержания CD4 [54,55,56,57] (5С).

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

отсутствие иммунодефицита или незначительный: CD4 >500 мкл ;

умеренный иммунодефицит: CD4 350 - 499 мкл ;

выраженный иммунодефицит: CD4 200 - 349 мкл ;

тяжёлый иммунодефицит: CD4 <200 мкл или <15%.

После получения результатов лабораторных, инструментальных обследований и консультаций врачей-специалистов проводится повторный прием врача-инфекциониста.

Цель повторного приёма – окончательное заключение о стадии и фазе заболевания, определение плана дальнейшего наблюдения за пациентом и его лечения.

С пациентом проводится беседа о необходимости раннего начала АРТ, регулярного прохождения плановых обследований в порядке диспансерного наблюдения.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, провести следующие диагностические мероприятия для принятия решения о выборе АРВП: определение уровня креатинина в крови (расчет скорости клубочковой фильтрации) – при выборе TDF\*\* [37,48,49,50,117] (2A);

выявление аллели 5701 локуса B главного комплекса гистосовместимости человека (HLA B\*5701 – при выборе ABC\*\* [37,118,119] (2B);

исследование уровня общего гемоглобина и нейтрофилов в крови – при выборе ZDV\*\*, Ф АЗТ\*\* [37,120,121] (5С);

исследование CD4 – при выборе EFV\*\*, NVP\*\*, RPV [37,122,123] (4С);

исследование уровня трансаминаз (определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови) – при выборе ABC\*\*, NVP\*\*; EFV\*\* [37,124] (5C);

исследование уровня общего билирубина в крови и его фракций (свободного и связанного билирубина) – при выборе ATV\*\* [37,125] (4C);

исследование липидного профиля (анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический)– при выборе ИП и EFV\*\* [37,126] (4С);

выявление остеопении или её высокого риска – при выборе TDF\*\* [37,48,49,50] (2В). **Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проводить плановые лабораторные исследования ВИЧ-инфицированным при диспансерном наблюдении [3,4,11,37,57] (5C):

**Мониторинг прогрессирования ВИЧ-инфекции и/или эффективности АРТ:**

1. До достижения неопределяемого уровня ВН определять каждые 6 мес: исследование CD4, ИРИ по соотношению CD4/CD8, количественное определение РНК ВИЧ-1 в плазме крови методом ПЦР [3,4,11,37,57] (5C)**.**

*Комментарии: при CD4 ≥ 350 мкл и ВН ниже уровня определения (<50 копий/мл) в течение последних 18 мес. лечения и более указанные выше исследования возможно проводить 1 раз в 6 мес.*

2. Молекулярно-генетическое исследование плазмы крови на наличие мутаций лекарственной резистентности в РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) – при наличии признаков неэффективности АРТ (см. раздел 3.1.6.) [3,4,11,37,57] (5C).

**Мониторинг побочных эффектов лечения и проявлений различных осложнений:**

1. общий (клинический) анализ крови, развернутый - каждые 4 мес [3,4,11,37,57] (5C);

2. общий (клинический) анализ мочи - каждые 12 мес, (при наличии показаний – каждые 6 мес) [3,4,11,37,57] (5C);

*Комментарий: Возможно уменьшение частоты указанных выше исследований до 1 раза в 6*

*мес. при CD4 ≥ 350 мкл и ВН ниже уровня определения (<50 копий/мл) в течение последних 18 мес. лечения, а также при исключении развития побочных эффектов применяемых лекарственных препаратов.*

**Мониторинг гепатотоксичности препаратов и/или активности гепатита:**

1. определение активности АСТ в крови каждые 4 мес [3,4,11,37,57] (5C);

2. определение активности АЛТ в крови каждые 4 мес [3,4,11,37,57] (5C);

3. исследование уровня общего билирубина в крови каждые 4 мес [3,4,11,37,57] (5C);

4. определение активности щелочной фосфатазы в крови – по показаниям [3,4,11,37,57] (5C); 5. определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови по показаниям [3,4,11,37,57] (5C);

*Комментарий: Возможно уменьшение частоты указанных выше исследований до 1 раза в 6 -*

*мес. при CD4 ≥ 500 мкл и ВН ниже уровня определения (менее 50 копий/мл) в течение последних 18 мес. лечения, а также при исключении развития побочных эффектов применяемых лекарственных препаратов.*

При выявлении повышенных значений показателей одного или нескольких биохимических маркеров, частота их контроля может быть увеличена (в соответствии с клинической ситуацией).

**Мониторинг нефротоксичности препаратов и/или активности имеющейся патологии почек** [3,4,11,37,57] (5C);

1.Исследование уровня креатинина в крови с определением скорости клубочковой фильтрации (рекомендуется по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – каждые 4 мес [3,4,11,37,57] (5C);

*Комментарий: Возможно уменьшение частоты указанных выше исследований до 1 раза в 6*

*мес. при CD4 ≥ 500 мкл и ВН ниже уровня определения (менее 50 копий/мл) в течение последних 18 мес. лечения, а также при исключении по итогам предыдущего исследования развития побочных эффектов применяемых лекарственных препаратов и при отсутствии патологии почек.*

**Мониторинг состояния костной ткани и побочных эффектов лечения** [3,4,11,37,57] (5C):

1. исследование уровня общего кальция в крови– каждые 12 мес

2. определение фосфатов в крови – каждые 12 мес

3. исследование уровня 1,25-OH витамина Д в плазме крови (см. соответствующие клинические рекомендации);

**Мониторинг метаболических осложнений у пациентов, получающих АРВП** [3,4,11,37,57] (5C);

1. исследования крови на содержание трансаминаз, глюкозы, креатинина, триглицеридов, триглицеридов, липидов, общего холестерина не реже 1 раза в 6 мес, кислотно-щелочное состояние крови - по клиническим показаниям.

**Мониторинг проявлений различных вторичных и сопутствующих заболеваний** [3,4,11,37,57] (5C);

2. **Диагностика туберкулёза** (см. соответствующие клинические рекомендации) – каждые 6 мес при отсутствии активного туберкулёза;

3. **Скрининговое обследование на гепатит В каждые 12 мес** (при отсутствии диагноза вирусного гепатита В):

определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови,

определение антител класса M к ядерному антигену (anti-HBc IgM) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови

определение антител класса G к ядерному антигену (anti-HBc IgG) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови;

4. **Скрининговое обследование на гепатит С** каждые 12 мес (при отсутствии диагноза вирусного гепатита С);

определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis - С virus) в крови).

*Комментарий: в случае выявления антител к хроническим вирусным гепатитам В или С – требуется проведение ПЦР-исследования на НК вирусов этих заболеваний. Предпочтительно выполнение качественного, количественного исследования и генотипирование, а также выполнение дополнительных исследований в соответствии с требованиями соответствующих стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций.*

В том случае, если хронический вирусный гепатит В или С был выявлен у пациента и лечение его не проведено – нецелесообразно ежегодно повторять анализ на антитела к хроническим вирусным гепатитам.

5. **Исследование уровня альфа-фетопротеина** в сыворотке крови у пациентов с циррозом печени – каждые 6 мес (см. соответствующие клинические рекомендации);

6. **Определение антител к бледной трепонеме (*T. pallidum*) в** крови - каждые 12 мес (при отсутствии дополнительных показаний);

7. **Исследование уровня глюкозы** в крови – каждые 12 мес (при отсутствии дополнительных показаний);

8. **Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический** - каждые 12 мес (при отсутствии дополнительных показаний);

9. **Расчёт кардиоваскулярных рисков по Фрамингемской шкале** у лиц старше 40 лет - каждые 24 мес (при отсутствии дополнительных показаний);

10. **Цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала** - не реже 1 раза в год;

График и объем исследований в процессе наблюдения и проведения АРТ представлены в таблице 3 и таблице 4 [4,57-62] (5С).

*Комментарий: при выявлении повышенных показателей одного или нескольких параметров частота их контроля может быть увеличена (в соответствии с клинической ситуацией).*

#### 2.4 Инструментальные диагностические исследования

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

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проведение всем пациентам при постановке на диспансерный учёт:

флюорография [63] (4С) или рентгенография ОГК для диагностики туберкулёза [25,37] (4С);

регистрация электрокардиограммы для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы [64, 65] (4C);

измерение артериального давления на периферических артериях для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы [64,66] (2A);

ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для диагностики заболеваний ЖКТ [67] (1A);

ультразвуковое исследование почек и надпочечников для диагностики заболеваний почек и надпочечников [68,69,70] (3B);

расчёт кардиоваскулярных рисков по Фрамингемской шкале для оценки межлекарственных взаимодействий при совместном назначении АРТ и сопутствующей терапии по кардиологическому профилю [65,71,72] (4С).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проведение всем пациентам, находящимся на диспансерном учёте:

Флюорография или рентгенография ОГК – диагностика туберкулёза (1 раз в 6 мес при отсутствии активного туберкулёза) [25, 63] (2A);

регистрация электрокардиограммы – диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы (1 раз в 12 мес у пациентов в возрасте старше 40 лет и/или при наличии других факторов риска) [65,71,72] (4C);

измерение артериального давления на периферических артериях - диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы (на каждом визите) [64,66] (2B) ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) – диагностика заболеваний органов пищеварения (1 раз в 12 мес, у пациентов с циррозом печени – 1 раз в 6 мес) [67] (5C);

ультразвуковое исследование почек и надпочечников – диагностика заболеваний почек и надпочечников (1 раз в 12 мес) [68,69,70] (3В);

*Комментарии: иные инструментальные исследования, в том числе МРТ, КТ, также могут быть проведены при необходимости дополнительной оценки состояния пациента и т.д..*

#### 2.5 Иные диагностические исследования

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проведение всем пациентам, находящимся на диспансерном учёте:

выявление нейрокогнитивных расстройств, признаков депрессии соответствующими методиками – для диагностики поражения ЦНС, уточнения диагноза и подбора схемы АРТ [73,74,75] (2А);

диагностика психического статуса [76] (2А);

женщинам определение репродуктивного статуса (оценка применяемых методов контрацепции; планирование беременности; вспомогательные репродуктивные технологии)

- для подбора оптимальной схемы АРТ [77,78,79,80,81,82,83] (4С); консультации врачей-специалистов в зависимости от клинических проявлений вторичных заболеваний (врач-дерматовенеролог, врач-терапевт, врач-невролог, врач оториноларинголог, врач-офтальмолог, врач-акушер-гинеколог, врач-онколог и другие) [84,85,86,87] (2A).

*Комментарии: по результатам иной диагностики, консультаций врачей-специалистов в ЦСПИД, осуществляющем диспансерное наблюдение и лечение пациента, должна быть предусмотрена возможность лекарственного обеспечения профилактики вторичных (оппортунистических) инфекций проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции по схемам, указанным в данных клинических рекомендациях, противовирусной терапии вирусных гепатитов В и С должно осуществляться на бесплатной для пациента основе, а также оказания по показаниям медицинской помощи в условиях дневного или круглосуточного стационара соответствующего профиля с предоставлением лекарственного обеспечения в соответствии с действующим законодательством.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, провести плановые приёмы врачей-специалистов с целью оценки состояния пациента и раннего выявления сопутствующих заболеваний, в процессе проведения АРТ с целью выявления ее эффективности и безопасности, а также приверженности лечению:

врача-инфекциониста – через 1 – 2, 3 мес от начала АРТ; затем каждые 3 мес до снижения

ВН ниже уровня определения и CD4 ≥500 мкл ; далее каждые 6 мес (при CD4 ≥500 мкл и ВН ниже уровня определения) [161] (2А);

врача-офтальмолога – каждые 6 мес при CD4 <100 мкл ; каждые 12 мес при CD4 >100

мкл [210] (4C);

врача-акушера-гинеколога – при стадии 3 по РК, и CD4 ≥ 200 мкл – каждые 12 мес; во всех остальных случаях – каждые 6 мес [211] (4C);

врача-невролога – каждые 6 мес при CD4 <200 мкл ; каждые 12 мес при CD4 >200 мкл [212] (4C);

врача-фтизиатра – при CD4 <350 мкл для повторного назначения ХП туберкулёза по индивидуальной схеме на территории с высоким распространением туберкулёза [213] (4C);

врача-психиатра-нарколога (психиатра) или медицинского психолога – при наличии показаний [214] (4C);

врача-дерматовенеролога – каждые 6 мес, независимо от уровня CD4 [3, 5, 8 – 10, 108] (5С);

врача-терапевта – каждые 6 мес, независимо от уровня CD4 [3, 5, 8 – 10, 108] (5С); врача-стоматолога – каждые 6 мес, независимо от уровня CD4 [3, 5, 8 – 10, 108] (5С).

# 

#### 3.1 Консервативное лечение

# 3. 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 [37,54,57,88].*

***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 путём;*

*уменьшение финансовых затрат, связанных с лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента.*

***Основной задачей АРТ является*** *максимальное подавление размножения ВИЧ, что сопровождается снижением содержания РНК ВИЧ в крови (ВН) 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 приёма АРВП.*

***Решение о начале проведения АРТ принимается:***

*врачебной комиссией по назначению АРТ территориального центра СПИД\* с учётом результатов клинико-лабораторного и инструментального исследования и консультирования;*

*при письменном согласии пациента на лечение конкретными препаратами.*

*\* Комментарий: в случае передачи полномочий по лечению пациента другой медицинской организации, Центр СПИД осуществляет контролирующую функцию.*

***Рекомендуется*** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ провести консультирование, т.е. обсудить с пациентом вопросы, связанные с течением ВИЧ-инфекции, проведением АРТ и необходимостью строгого соблюдения рекомендаций по наблюдению и лечению, а также выявить возможные барьеры приверженности [89,90,146,155] (2A)

*Комментарии: Консультирование необходимо проводить с начала АРТ и продолжать в процессе лечения, поддерживая приверженность терапии. После проведения консультирования подписывается информированное согласие на проведение АРТ или отказ от её проведения (см. Приложение Г).*

***Рекомендуется*** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ обсудить следующие основные вопросы [89,90,91] (2A):

важность строгого соблюдения режима АРТ (временной, пищевой, водный режим, режим питания и т.д.);

возможные побочные действия АРВП, в случае которых необходимо обратиться к врачу; профилактика вторичных инфекций, в том числе пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, микобактериоза, туберкулёза;

возможность развития синдрома восстановления иммунитета, сопровождающегося временным ухудшением клинического состояния, разъяснение, что это является показателем эффективности проводимой терапии и не является основанием для её отмены или прерывания.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проводить АРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией [91,92,93] (1A).

*Комментарии: Начало AРТ следует рекомендовать независимо от количества CD4 и уровня ВН, т.к. применение АРТ уменьшает системное воспаление и снижает риск развития заболеваний.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, врачам акушерам-гинекологам у беременных считать критерием начала АРТ лабораторное подтверждение инфицирования ВИЧ для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ [94,95] (2A).

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, врачам акушерам-гинекологам при лабораторном подтверждении инфицирования ВИЧ у беременных женщин откладывать начало АРТ до получения всех уточняющих результатов обследования, особенно при выявлении инфицирования на поздних сроках гестации, для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ [200, 201] (1A).

*Комментарии: Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции, стадия и фаза заболевания устанавливается только на основании клинических проявлений (наличие вторичных заболеваний). Уровень ВН или CD4 не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания. Эти показатели при подтверждённом инфицировании ВИЧ не влияют на необходимость проведения химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ. Промедление в начале АРТ в данной ситуации ведёт к увеличению риска перинатальной трансмиссии вируса иммунодефицита человека.*

***Рекомендуется*** *врачам, ответствен*ным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, начать АРТ **в *неотложном порядке*** (не позднее 1 нед) в следующих случаях:

при количестве CD4 <200 мкл [3,4,5, 37,91,92] (2A)

при выявлении ВИЧ-инфекции у беременной женщины на сроке гестации 13 нед и более [96] (1A);

при выявлении ВИЧ-инфекции у беременной женщины с CD4 <350 мкл и / или ВН> 100 000 копий/мл на сроке гестации менее 13 нед [94,95,96] (1A).

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

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, быстрое начало АРТ (не позднее 2 нед) при наличии:

клинических стадий 2, 4 и 5 по РК [97] (2A)

-1

при количестве CD4 <350 мкл [97] (2А);

ВН> 100 000 копий/мл [97] (2А);

хронического вирусного гепатита В, требующего лечения [3,4,37,98] (2В); заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет, неврологических заболеваний [3,4,37,99] (5С);

необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий [100] (5C) партнёра без ВИЧ-инфекции в устойчивых серодискордантных парах [101] (2A)

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

*Потенциальными преимуществами начала терапии при любой стадии острой инфекции являются:*

*снижение тяжести клинических проявлений острой стадии;*

*понижение уровня ВН ВИЧ и сокращение размеров резервуара ВИЧ;*

*снижение скорости генетической эволюции вируса;*

*понижение уровней иммунной активации и системного воспаления;*

*сохранение иммунной функции и целостности лимфоидной ткани;*

*защита нервной системы;*

*предотвращение поражения лимфоидного аппарата кишечника.*

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, принимать решение об отказе в старте АРТ, ориентируясь только на уровень ВН ВИЧ [97] (2A).

***Комментарии:*** *прогностически неблагоприятным считается уровень ВН более 100 000 копий/ мл, однако даже при низких уровнях ВН заболевание может иметь прогрессирующее течение. Начало АРТ уменьшает системное воспаление и снижает уровень иммунной реактивации, минимизируя риск возникновения заболеваний.*

*Период между установлением диагноза ВИЧ-инфекции и началом АРТ должен быть максимально сокращён [88,96] (2A).*

При готовности пациента к старту АРТ и наличии его согласия лечение может быть начато немедленно, сразу после установки диагноза, если нет клинических противопоказаний для приёма антиретровирусных препаратов [88,96].

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, отложить начало АРТ в следующих случаях**:**

при тяжёлом состоянии пациента, требующем стабилизации жизненно важных функций, неотложного этиотропного лечения вторичных или сопутствующих заболеваний (туберкулёз, поражения ЦНС и т.п.), при наличии высокого риска летальных осложнений АРТ из-за развития угрожающего жизни воспалительного синдрома восстановления иммунной системы**.** [102,103] (2В)

***Комментарии:*** *При выявлении у пациента активного туберкулёза следует начинать его*

*лечение, а затем присоединять АРТ: при количестве CD4 <50 мкл – в течение 2 нед; при CD4 > 50 мкл – не позднее, чем через 8 нед.*

*При выявлении у пациента криптококкового менингита начинают его лечение, а АРТ добавляют после улучшения состояния, как правило, через 2-10 нед лечения противогрибковыми препаратами.*

*Рекомендации отложить лечение в данных случаях нацелены на снижение риска появления жизнеугрожающего синдрома иммунной реконституции, и основаны на отсутствии данных о снижении смертности в этих группах пациентов при более раннем начале АРТ*6*.*

при наличии у ВИЧ-инфицированной женщины беременности в 1 триместре [104] (2С);

***Комментарии:*** *учитывая низкую частоту передачи ВИЧ от матери плоду на сроке гестации до 13 нед, а также во избежание потенциально возможного воздействия АРВП на плод АРТ может быть отложена до окончания 1 триместра беременности – при отсутствии показаний для быстрого начала АРТ.*

у «элитных контроллеров» [37,105,106,107] (5С).

*Комментарии:**У пациентов, имеющих в динамике наблюдения неопределяемый уровень ВН и высокие показатели CD4 (> 500 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. При этом следует пояснять пациенту, что отсутствие терапии влечёт за собой повышение уровня системного воспаления и рост рисков сопутствующих заболеваний даже при «элитном контроле».*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ провести обследование пациентов в объёме диспансерного наблюдения**.** [3,5,37,57,108,109,110,111,112] (1А)

***Комментарии:*** *Обследование проводится для получения исходных данных, которые позволят оценивать безопасность и эффективность проводимой терапии. По результатам клинико лабораторного и инструментального исследования оценивают состояние основных органов и систем организма (ЦНС, кроветворение, почки, печень, лёгкие, ССС), наличие сопутствующих и вторичных инфекций (ХВГ В и С, туберкулёз, токсоплазмоз) и состояний (беременность), а также активность вирусной репликации (ВН) и выраженность иммуносупрессии (уровень СD4). Объем необходимых исследований представлен в разделе 2.3.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед началом АРТ провести психологическую подготовку пациента [89,90,91] (2А)

***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.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, перед назначением АРТ получить письменное «информированное согласие» пациента, заверенное лечащим врачом (см. Приложение Г2) [89] (2A)

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

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, до начала АРТ провести анализ на генотипическую резистентность, желательно сразу после постановки диагноза ВИЧ; или до начала АРТ [113] (5С):

всем пациентам в регионах с распространённостью резистентности более 10% при наличии высокого риска первичной резистентности к ННИОТ вследствие широкого применения данной группы препаратов в регионе

### Характеристика АРВП и схем АРТ представлены в приложении Г1.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, подобрать оптимальную для данного пациента схему АРТ с учетом возможных противопоказаний к назначению отдельных АРВП и факторов риска их применения [3,4,37,97,114,115,116] (2А) .

*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*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, провести следующие диагностические мероприятия для принятия решения о выборе АРВП: определение уровня креатинина в сыворотке крови (расчет скорости клубочковой фильтрации) – при выборе TDF\*\* [37,48,49,50,117] (2A);

исследование аллеля HLA B\*5701 – при выборе ABC\*\* [37,118,119] (2B);

исследование уровня гемоглобина и нейтрофилов – при выборе ZDV \*\*, Ф-АЗТ\*\* [37,120,121] (2B);

определение количества CD4+лимфоцитов – при выборе EFV\*\*, NVP\*\*, RPV [37,122,123] (4С);

исследование уровня трансаминаз – при выборе ABC\*\*, NVP\*\*; EFV\*\* [37,124] (5C); исследование уровня билирубина и его фракций – при выборе ATV\*\* [37,125] (4C); исследование липидного профиля – при выборе ИП и EFV\*\* [37,126] (4С); выявление остеопении или ее высокого риска – при выборе TDF\*\* [37,48,49,50] (2В).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при назначении АРТ первого ряда (стартовой АРТ) использовать менее токсичные и наиболее удобные схемы лечения в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами [37,127] (2А).

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, включать в стартовую схему препараты ННИОТ первого поколения АРТ без предварительного проведения теста на резистентность в случаях, когда имеется высокий риск резистентности к ННИОТ, как результат применения данной группы препаратов при ППМР [37,96,104,128,129] (2В).

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, использовать некоторые АРВП и сочетания АРВП, имеющие повышенный риск неблагоприятных последствий [130] (5С).

***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. [37] (4C)

|  |  |
| --- | --- |
| *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 (ZDV\*\*+d4T\*\*, FTC+3TC\*\*)* | *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* |
| *NVP\*\* при количестве CD4:*  *- женщины >250 мкл-1*  *- мужчины >400 мкл-1* | *Повышение вероятности развития гепатотоксичности как проявления реакции гиперчувствительности*  *Не рекомендован старт АРВТ во время беременности* |
| *ETR\*\* + ИП, не усиленные RTV\*\** | *Снижение концентрации ИП* |
| *ETR\*\* + ATV\*\*/r\*\* или FPV\*\*/r\*\** | *Снижение концентрации ИП* |
| *ETR\*\*+DTG\*\** | *Снижение концентрации ИИ* |
| *ETR\*\*+MVC\*\** | *Снижение концентрации MVC\*\** |
| *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 [102] (4C)* |
| *TDF\*\* + ATV\*\*, не усиленный RTV\*\** | *Возможно снижение эффективности* |
| *АВС\*\* с EFV\*\*, RPV (в том числе в составе ФКД) при ВН >100 000 копий/мл* | *Возможно снижение эффективности* |
| *ABC\*\* + 3TC\*\*, и ZDV\*\* + 3TC\*\** | *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 3TC* |

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, назначать в первую очередь препараты предпочтительных схем АРТ (таблица 2), при невозможности их назначения – альтернативные схемы и схемы, применяемые в особых случаях [5,9,10,11,37,109-112,131-139,140-143] (5C)*.*

### 

### 

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Предпочтительная схема** | **Альтернативные схемы** | **Особые случаи** |
| TDF\*\* + 3TC\*\* + EFV\*\* [37,109,110,111,112]  TDF\*\* + FTC + EFV\*\* [37,109,110,111,112,131,132]  TDF\*\* + 3TC\*\* + DTG\*\* или  TDF\*\* + 3TC/DTG [[37,133,134,135]  TDF\*\* + FTC + DTG\*\* [37,133,134,135]  TDF\*\* + 3TC +ESV\*\* [136, 137, 138] TDF\*\* + FTC + ESV\*\*[136, 137, 138]  DTG\*\* + 3TC\*\* или DTG/3TC | ABC\*\* + 3TC\*\* + DTG\*\*или ABC\*\* + 3TC/DTG [37,139] TDF\*\* + 3TC\*\* + EFV\*\*400 [37,135,140,141] | Схемы, в состав которых входят  TDF\*\*, ABC\*\*, ZDV\*\*,  Ф-АЗТ\*\*, 3TC\*\*, FTC, [5,9,10,11,37]  усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы (ATV\*\*, ATV\*\*+r\*\*, LPV/r\*\*, DRV\*\*+r\*\*), RAL\*\*, RPV/TDF/FTC\*\*, ETR\*\*, [5,9,10,11,37]  EVG/C/FTC/TAF (препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2021 год)  [37,133,142,143]  BIC/FTC/TAF(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год), DOR(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год) [37,133,142,143] |

**Рекомендуется** предпочтительно использовать АРВП в составе фиксированных комбинаций доз (ФКД) для повышения приверженности терапии, удобства приёма [127] (2А)

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при назначении АРТ первого ряда (стартовой АРТ) использовать предпочтительные схемы АРТ:

тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс эфавиренз\*\* [37,109,110,111,112] (2A) тенофовир\*\* в сочетании с эмтрицитабином плюс эфавиренз \*\* [37,109,110,111,112,131,132] (2A)

тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс долутегравир\*\* [37,133,134,135] (3В)

или тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином/долутегравиром в составе ФКД

тенофовир\*\* в сочетании с эмтрицитабином плюс долутегравир\*\* [37,133,134,135] (1A) тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс элсульфавирин\*\* [136, 137, 138] (4C) тенофовир\*\* в сочетании с эмтрицитабином плюс элсульфавирин\*\* [136, 137, 138] (4C)

долутегравир\*\* плюс ламивудин\*\* или долутегравир/ламивудин в составе ФКД

*Комментарии: Предпочтительный режим долутегравир\*\* плюс ламивудин\*\* или долутегравир/ламивудин в составе ФКД может быть назначен пациентам, у которых:*

*- HBsAg - отрицательный*

*- РНК ВИЧ в крови менее 500 000 коп/мл*

*- отсутствует резистентность к ламивудину\*\* и долутегравиру\*\*.*

*Предпочтительные схемы могут быть назначены в том числе пациентам с активным туберкулёзом (при назначении долутегравира\*\* у пациентов с туберкулёзом, в схему лечения которых входит рифампицин\*\*, требуется увеличение дозы долутегравира\*\* в дозе 50 мг 2 раза в день при совместном применении с рифампицином\*\*) и хроническим гепатитом В*;

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, у пациентов с почечной недостаточностью использовать ТDF\*\* 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 [144,145] (2А).

Если режим АРТ не включает бустер (ритонавир\*\* или кобицистат), TAF and TDF имеют одинаковый краткосрочный риск негативного влияния на функцию почек и минеральную плотность костной ткани

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, назначение EFV\*\* в дозе 400 мг однократно в сутки в составе альтернативной схемы АРТ в связи с его лучшей переносимостью по сравнению с EFV\*\* в дозе 600 мг, меньшим риском прекращения лечения из-за побочных эффектов при сравнимой эффективности по подавлению ВН. EFV\*\* в дозе 400 мг однократно в сутки, может быть назначен всем, за исключением пациентов с туберкулёзом, получающих туберкулостатики, и беременных (вследствие недостаточной изученности фармакокинетики редуцированной дозы у пациентов этих групп) [140,141] (2В)

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, назначать EFV\*\* в дозе 400 мг или 600 мг в регионах с высокой (более 10%) распространённостью первичной лекарственной резистентности к ННИОТ во избежание неэффективности проводимой терапии [140,141,146,147] (2B).

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, пациентам с ВН >100 000 коп/мл назначать схему ABC\*\* + 3TC\*\* (или FTC) + EFV\*\*, а также

RPV/TDF/FTC\*\* (при числе CD4 <200 мкл ) в связи с возможным снижением эффективности [3,4,5,37,109,110] (5С).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, назначать альтернативные схемы при невозможности использования предпочтительных схем: абакавир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс долутегравир\*\* [37,139] (2B) или абакавир\*\* в сочетании с ламивудином/долутегравиром в составе ФКД, тенофовир\*\* в сочетании с ламивудином\*\* плюс эфавиренз\*\* 400 [37,135,140,141] (5C).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при невозможности применения предпочтительных и альтернативных схем использовать АРВП **для особых случаев** (см. Г1) [3,4,37] (5С):

НИОТ: препараты тенофовир\*\* или абакавир\*\* или зидовудин\*\* или фосфазид\*\*, или тенофовира алафенамид (в составе ФКД);

усиленные ритонавиром\*\* ИП (атазанавир\*\*, дарунавир\*\*, лопинавир\*\*) – применяются третьим препаратом в схеме АРТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз\*\* или атазанавир\*\* без ритонавира\*\* или долутегравир\*\*;

ИИ ралтегравир\*\* применяется третьим препаратом в схеме АРТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз\*\* или долутегравир **\*\***

ННИОТ рилпивирин, доравирин, или этравирин\*\* - применяется третьим препаратом в схеме АРТ в качестве альтернативы препаратам эфавиренз\*\* элсульфавирин\*\* или долутегравир \*\*;

препарат с фиксированной комбинацией доз рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин\*\*; кобицистат+тенофовира алафенамид+элвитегравир+эмтрицитабин\*\*

доравирин +ламивудин+тенофовир**;**

биктегравир+эмтрицитабин+тенофовира алафенамид\*\*(препарат внесен в перечень ЖНВЛП

на 2022 год.

*Комментарии: применение препаратов, указанных в* ***особых случаях,*** *оправдано при следующих обстоятельствах* ***(характеристика особого случая):***

беременность или возможность наступления беременности (имеются исключения); нейрокогнитивные расстройства;

повышенные уровни аминотрансфераз (АЛТ и/или АСТ выше верхней границы нормы более чем в 2,5 раза);

анемия, нейтропения при невозможности назначить TDF;

CD4 <50 мкл ;

повышенный риск остеопении;

почечная недостаточность с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (при наличии альтернативы TDF);

продолжение ранее начатой АРТ;

ВИЧ-2;

недостаточная приверженность к АРТ;

наличие гепатита В, метаболические расстройства, пожилой возраст (применение фиксированной комбинации доз RPV/TDF/FTC\*\*).

пациенты с ССЗ, с нарушением липидного и углеводного обмена

нарушение глотания (применение ETR\*\*).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при старте АРТ схемой, содержащей в составе EFV\*\*, проведение теста на резистентность всем пациентам в регионах с высоким уровнем резистентности (более 10%) для предупреждения первичной неэффективности АРТ [3,4,5,37,129,146,148,149] (2А).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при назначении предпочтительных схем АРТ проведение дополнительных исследований для оценки их безопасности (таблица 3) [3,4,5,37] (5С).

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АРВП | Категории пациентов | Исследования |
| DTG\*\* | Женщины, не исключающие беременности | Тест на беременность [96,99,104] (2A) |
| TDF\*\* | Все пациенты | Определение уровня креатинина в сыворотке крови (для расчёта скорости клубочковой фильтрации) [114,117,142,143] (2A) |

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при назначении долутегравира\*\* женщинам фертильного возраста провести тест на беременность в связи с возможным повышением риска развития дефектов нервной трубки плода (таблица3) [3,4,5,37] (5С)**.**

*Комментарии: препарат DTG\*\* показал высокую эффективность и безопасность при применении во время беременности, но вместе с тем женщины должны быть информированы о возможном повышении риска развития дефектов нервной трубки (с момента зачатия до 8-9 нед беременности).*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, у пациентов с заболеваниями почек для оценки их функции 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 [3,4,5,37,146] (5С).

Клиренс креатинина можно рассчитать по формулам.

α -1,209 Возраст

**CKD-EPI**: СКФ = 141 × мин(СКр) × макс(СКр) × 0,993

СКр – креатинин крови в мг/дл;

α: -0,329 (Ж) и -0,411 (М);

женщинам необходимо в конце умножить полученный результат на 1,018.

-0,999 -0,176

**MDRD**: СКФ = 170 х (СКр) × возраст × 0,762 (только для Ж) × остаточный азот -0,17 0,318

мочевины (ммоль/л) х уровень альбумина сыворотки (г/л) .

**Кокрофта-Голта**: СКФ = ((140 — возраст) х массу тела в кг): СКр (мкмоль/л) Конечный результат мужчины умножают на 1,23, а женщины на 1,05.

Важно знать! Чтобы перевести концентрацию креатинина крови с ммоль/л в мг/дл., необходимо умножить это значение на 0,0113.

При обнаружении белка в моче и/или снижении скорости клубочковой фильтрации <60 мл/ мин следует повторить исследования через 1 мес. 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 Г5.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, 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) [3,4,5,37] (5С).

### Таблица 4. Дополнительные исследования перед назначением АРВП альтернативных схем и применяемых в особых случаях для оценки их безопасности [3,4,5,37] (5С)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **АРВП** | **Категории**  **пациентов** | **Исследования** |
| ABC\*\* | Все | Выявление аллели 5701 локуса B главного комплекса гистосовместимости человека (HLA B\*5701) |
| ABC\*\* | Старше 40 лет | Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ЭКГ, оценка индекса массы тела, оценка риска по Фрамингемской шкале) |
| ZDV\*\* | Все | Исследование уровня общего гемоглобина и нейтрофилов в крови |
| NVP\*\* | Все | Исследование CD4  Определение активности АЛТ, АСТ в крови |
| ATV\*\* | Все | Исследование уровня общего билирубина и его фракций (свободного и связанного билирубина)  Диагностика желчнокаменной болезни |
| LPV/r\*\* | Все | Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический |
| LPV/r\*\* | Старше 40 лет | Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ЭКГ, оценка индекса массы тела, оценка риска по Фрамингемской шкале) |
| DRV\*\* | Все | Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический |
| DRV\*\* | Старше 40 лет | Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ЭКГ, оценка индекса массы тела, оценка риска по Фрамингемской шкале) |
| ИИ, в том числе при использовании режимов в ФКД, содержащих TAF | Все | Контроль веса пациента |

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при назначении режима АРТ, содержащего ИИ или ИП, соблюдение диеты, исключение курения, регулярные физические упражнения для предотвращения набора веса [3,4,5,37,146] (5C)**.**

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

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, осуществлять выбор АРВП на индивидуализированной основе, с учётом характеристик препаратов, сопутствующих заболеваний и состояний пациента, данных об эффективности АРВП и их побочных действий [3,4,5,58,146] (5C)

### Таблица 5. Выбор АРВП у пациентов, которым не могут быть назначены препараты предпочтительных схем [3,4,5,37,146]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клиническая ситуация | Предпочтительные и альтернативные АРВП, подлежащие замене в стартовой схеме | Выбор АРВП альтернативных схем | | Выбор АРВП, используемых в особых случаях |
| Беременность менее 9 нед гестации | EFV\*\*400, EFV\*\*600, |  | | ATV\*\*/r\*\*, DRV\*\*/r\*\*, LPV/r\*\*, RAL\*\* |
| ВИЧ-2 | EFV\*\* |  | | ATV\*\*/r\*\*, DRV\*\*/r\*\*,  LPV/r\*\*  BIC/FTC/TAF (препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год)  EVG/C/FTC/TAF\*\* |
| Анемия, нейтропения при невозможности назначить TDF\*\* | ZDV\*\*, TDF\*\* | ABC\*\* | | **ddI\*\*** в случае:  - гемоглобин <95 г/л  - нейтрофилы <1000 мкл BIC/FTC/TAF (препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год)  EVG/C/FTC/TAF\*\* |
| Почечная  недостаточность  (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) | TDF\*\* | ZDV\*\* или ABC\*\*,  EVG/C/FTC/TAF\*\* | | **TDF\*\*** в сниженных дозах, в зависимости от клиренса креатинина и гемодиализа |
| Гепатотоксичность 3-4 степени | EFV\*\* | DTG\*\* | | DRV\*\*/r\*\*, LPV/r\*\*  BIC/FTC/TAF (препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год)  EVG/C/FTC/TAF\*\* |
| ***Не рекомендуется использовать*** | | | | |
| *Ставудин\*\*+ Диданозин\*\**  *(d4T\*\*+ dd\*\*I)* | | | *Высокая токсичность* | |
| *Диданозин\*\* (ddI\*\*)* | | | *Повышенная токсичность* | |
| *Абакавир/Ламивудин/Зидовудин\*\**  *(ABC/3TC/ZDV\*\*)* | | | *Низкая эффективность, риск развития резистентности* | |

Для регионов с высокой поражённостью населения ВИЧ-инфекцией приоритетно рекомендуется использование фиксированных комбинаций препаратов для снижения полипрагмазии и повышения приверженности пациентов к лечению.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, для оценки эффективности АРТ использовать вирусологические, иммунологические и клинические критерии у всех пациентов, получающих АРТ (таблица 6) [3,4,37,148,149] (1В).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, всем пациентам проводить исследование ВН для оценки вирусологической эффективности (кратность и сроки обследования указаны в разделе «Диспансерное наблюдение») [5,6,49,148,149] (1В).

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

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, переход на АРТ второго ряда при повторном (с интервалом не более 4 нед) выявлении определяемых уровней ВН через 6 и более мес АРТ у пациентов, достигших вирусологической супрессии, при условии соблюдения высокой приверженности приёму АРВП (таблица 6, Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов) [3,4,37,148,149] (1В).

*Комментарии: Кратковременное увеличение ВН до уровня 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 мес после купирования состояния.*

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Критерии неудачи АРТ** | **Определение** | **Тактика** |
| Вирусологическая неудача | | |
| ВН >50 копий/мл или выше порога определения | Повторное (с интервалом 2-4 нед) выявление определяемых уровней ВН (более 50 копий/мл или более порога определения) через 6 и более мес АРТ у пациентов с достигнутой вирусологической супрессией | Переход на АРТ второго ряда при наличии хорошей приверженности (согласно результатам теста, на резистентность). При выявлении нарушений приверженности – предварительное проведение работы по улучшению приверженности |
| Иммунологическая неудача | | |
| Чёткие критерии отсутствуют | Снижение CD4 до исходного уровня и ниже или стойкое количество CD4 <100 мкл-1 | При наличии лейкопении/ лимфопении – анализ причин и коррекция |
| Клиническая неудача | | |
| Чёткие критерии отсутствуют | Новое или рецидивирующее клиническое состояние по истечении 6 мес эффективного лечения (за исключением состояний, протекающих в структуре ВСВИС) | Индивидуальный подход |

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, различать вирусологические критерии неудачи АРТ [3,4,37,148,149] (5C).

у начинающих лечение снижение ВН менее чем на 1 lg (в 10 раз) через 1 мес после начала терапии и не достигших вирусологической супрессии менее 200 копий/мл через 6 мес у пациентов, ранее не получавших АРТ;

у пациентов, получавших АРТ и имевших неопределяемую ВН появление ВН выше 200 копий/мл в 2-х повторных анализах, выполненных с интервалом 3 нед или более

*Комментарии: Всплески виремии (blip) следует отличать от низкоуровневой виремии (low level viremia) с помощью повторного определения ВН через 3-4 нед.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при вирусологической неудаче у наивных и опытных пациентов выполнить анализ на лекарственную устойчивость и произвести адекватную замену схемы лечения (переход на АРТ следующего ряда) [37,148,150,149] (1B).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проводить исследование показателей иммунитета для оценки иммунологической эффективности (кратность и сроки обследования указаны в разделе «Диспансерное наблюдение») [37,148,150,149] (1B).

*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 -1*

*лечение на фоне тяжёлого иммунодефицита (CD4 <200 мкл ), восстановление иммунного статуса может происходить в течение недель, месяцев, а иногда и лет.*

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, менять терапию пациентам с недостаточной иммунологической эффективностью АРТ, если достигнут вирусологический эффект (таблица 6) [8,10,37,148,150,149] (1B).

*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.).

Кроме того, 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 тяжёлым иммунодефицитом признаки клинического прогрессирования ВИЧ

инфекции в течение первых 3 – 6 мес АРТ обычно не рассматривают как признак её неэффективности.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проводить оценку клинической эффективности АРТ при каждой явке на диспансерный осмотр)

[3,4,37,148,149] (1B).

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

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при подтверждении вирусологической неэффективности АРТ (вирусологическая неудача) рассмотреть вопрос о смене терапевтической схемы и переходить на препараты второго ряда при неэффективности АРТ первого ряда [3,37,108,146,148,151,152] (5С).

*Комментарии: Основной причиной вирусологической неудачи является формирование штаммов ВИЧ, устойчивых к АРВП. 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** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при получении клинико-лабораторных данных, подтверждающих неэффективность проводимой терапии, провести тест на наличие мутаций резистентности ВИЧ к АРВП – генотипирование. [3,37,108,146,148,151,152] (5С).

*Комментарии: Исследование резистентности проводится на фоне АРТ, в крайнем случае в течение 2 нед после прекращения приёма всех препаратов схемы (следует учитывать длительный период полувыведения ННИОТ). При ВН от 500 до 1.000 копий/мл плазмы мутации могут остаться невыявленными с помощью обычных методов (не высокочувствительных).*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, осуществлять выбор АРВП на основании результатов исследования мутаций устойчивости ВИЧ с таким расчётом, чтобы в новой схеме было не менее двух активных препаратов [5,8,37,146,148,154] (5С)**.**

*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 АРВП необходимо накопление нескольких первичных мутаций ВИЧ для формирования устойчивости к лечению. Тест на резистентность позволяет не только выявить сформировавшиеся у ВИЧ мутации, но и определить перекрёстную*

*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 нед после прекращения. При ВН <1000 копий/ мл результаты исследования могут быть сомнительными.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при прерывании режима АРТ на основе ННИОТ рассмотреть повторный старт лечения без ННИОТ-содержащих схем, если нет возможности исследования устойчивости вируса к ННИОТ (таблица 7) [3,4,5,37,146,148] (5С).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, 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 (таблица 7) [5,8,105,148,155] (5С).

*Комментарии: Характерной особенностью ВИЧ является перекрёстная 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. (таблица 7, Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов)*

### Таблица 7. Выбор препаратов в схемах АРТ второго ряда [37,146]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **АРВП в схеме первого ряда** | **Выбор АРВП в схеме второго ряда** | |
| **Предпочтительные** | **Альтернативные** |
| TDF\*\* + 3TC\*\* или FTC | ABC\*\* + ZDV\*\* | ZDV\*\* + 3TC\*\* |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **АРВП в схеме первого ряда** | **Выбор АРВП в схеме второго ряда** | |
| **Предпочтительные** | **Альтернативные** |
| ABC\*\* + 3TC\*\* | TDF\*\* + 3TC\*\* или FTC  ZDV\*\* + 3TC\*\* | TDF\*\* + ZDV\*\* |
| ZDV\*\* + 3TC\*\* | ABC\*\* + 3TC\*\*  TDF\*\* + 3TC\*\* или FTC | TDF\*\* + ABC\*\* |
| EFV\*\* | DTG\*\*, DRV\*\*/r\*\* | FPV\*\*/r\*\*, SQV\*\*/r\*\*, RAL\*\*, LPV/r\*\*, ATV\*\*/r\*\* |
| NVP\*\* | DTG\*\*, DRV\*\*/r\*\* | FPV\*\*/r\*\*, SQV\*\*/r\*\*, RAL\*\*, LPV/r\*\*, ATV\*\*/r\*\* |
| ATV\*\*/r\*\* | DTG\*\*, RAL\*\* | DRV\*\*/r\*\*, RPV/FTC/TDF\*\*,  ETR\*\*, *DOR (препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год),* EVG/C/FTC/TAF(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год)  DOR/3TC/TDF (препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год)  BIC/FTC/TAF(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год) |
| LPV/r\*\* | DTG\*\*, RAL\*\* | DRV\*\*/r\*\*, RPV/FTC/TDF\*\*, ETR\*\*, *DOR(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год) ,*  **EVG/C/FTC/TAF\*\***  DOR/3TC/TDF (препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год)  BIC/FTC/TAF(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год) |
| DRV\*\*/r\*\* | DTG\*\*, RAL\*\* | RPV/FTC/TDF\*\*, ETR\*\*,  EVG/C/FTC/TAF\*\*, BIC/FTC/TAF(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год) |
| DTG\*\* | ATV\*\*/r\*\*, DRV\*\*/r\*\* | EFV\*\*, ETR\*\*, *DOR(препарат внесен в перечень ЖНВЛП на 2022 год) ,* LPV/r\*\* |

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при составлении схем АРТ третьего и последующих рядов, когда выбор эффективных препаратов существенно ограничен, выбирать оптимальный режим терапии с учётом индивидуальных особенностей, предшествующего опыта применения АРТ и теста на

резистентность. У пациентов с множественной устойчивостью ВИЧ к АРВП оптимальным выбором терапии является включение в схему АРТ препаратов новых классов (ингибиторы слияния, ингибиторы рецепторов CCR5 – маравирок). Возможно применение АРВП в составе разрешённых к применению ФКД при условии отсутствия резистентности к лекарственным веществам, включенным в состав препаратов с ФКД [156,157,158] (5C).

*Комментарии: множественная резистентность ВИЧ к АРВП не изменяет цели и задачи АРТ.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, для оценки безопасности проводимой АРТ проводить регулярные плановые обследования для исключения развития непереносимости, проявления токсичности – ранней и отдалённой, а также межлекарственных взаимодействий (объем необходимых исследований представлен в разделе 5. Профилактика и диспансерное наблюдение) [3,4,37,116,146,159,160,161] (2А)**.**

*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.*

При развитии непереносимости какого-либо из АРВП необходимо провести корректирующие мероприятия, а при отсутствии эффекта произвести его замену в соответствии со спектром побочных явлений.

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

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, снижать терапевтические дозы препаратов за исключением случаев, оговорённых в рекомендациях, чтобы не допустить развитие резистентных штаммов вируса [37,146,162] (5С)**.**

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, для профилактики формирования резистентного штамма ВИЧ при отмене ННИОТ использовать поэтапный подход, предусматривающий продление курса НИОТ на 2- 3 нед (битерапия); в качестве альтернативного варианта можно ННИОТ заменить на ИП/r за мес до одномоментной отмены всей схемы АРТ [3,4,162] (5С)**.**

*Комментарии: После прекращения приёма ННИОТ его молекулы длительно выводятся из организма (до 4 нед), создавая концентрации в зоне низкого селективного давления, что благоприятствует формированию устойчивости ВИЧ ко всей группе ННИОТ (перекрёстная резистентность). Учитывая данную особенность препаратов из группы ННИОТ, при необходимости прервать их приём (например, в связи с развитием побочных эффектов,*

*невозможностью сформировать достаточный уровень приверженности к данной схеме) следует отменить ННИОТ и продолжить НИОТ (другие препараты схемы) во избежание формирования устойчивости к ННИОТ.*

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

***Рекомендуется*** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, расценивать замену препарата(ов) в схеме АРТ или всей схемы АРТ на фоне достигнутой клинической, иммунологической и вирусологической эффективности как оптимизацию лечения [37,163,164] (2B).

*Комментарий: изменение эффективной (неопределяемая ВН 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 приёма);

приём 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 АРВП.

Возможным вариантом оптимизации АРТ является её упрощение путём уменьшения количества активных препаратов в схеме терапии (редуцированные схемы АРТ). АРТ может проводиться в виде битерапии – ИП/r + 3TC\*\*, ИИ+3ТС\*\*, ИИ\RPV.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, в качестве редуцированной схемы АРТ в рамках оптимизации лечения использовать битерапию: ATV\*\*/r\*\* +3TC\*\*, LPV/r\*\* +3TC\*\* [37, 133, 163] (2A); DTG\*\*+3TC\*\*,DTG\3TC, DTG\RPV, DRV\*\*/r\*\* + 3TC\*\* [37,165,166] (5С).

*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 мес;

отсутствие клинических проявлений вторичных заболеваний в течение последних 6 мес; отсутствие резистентности к ИП, ИИ, ННИОТ,множественной резистентности;

отсутствие хронического вирусного гепатита В;

отсутствие беременности.

### 3.2 Лечение вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ инфекции.

***Терапия и схемы лечения вторичных заболеваний, наиболее часто регистрируемых у ВИЧ-инфицированных больных***

Тяжесть состояния пациента может изначально определяться наличием вторичных и сопутствующих заболеваний, лечение которых в большинстве случаев имеет приоритет перед началом АРТ и при лечении больных ВИЧ-инфекцией имеет важную роль.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, помимо АРТ у пациентов с количеством CD4 <350 мкл проводить первичную профилактику (превентивное лечение) ***вторичных (оппортунистических) инфекций*** после исключения их наличия**.** [3,4,5,37] (5С)

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, применение профилактических схем противотуберкулёзных препаратов при числе CD4

< 350 мкл для первичной профилактики ***туберкулёза*.** [3,4,5,37] (5С)

*Комментарии: Первичная профилактика туберкулёза проводится согласно действующим нормативным документам (в настоящее время «Инструкция по химиопрофилактике туберкулёза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией», утверждённая 14.03.2016 г.).*

**Рекомендована** всем ВИЧ-инфицированным с установленной ЦМВ-инфекцией при манифестной ЦМВ-инфекции следующая терапия:

#Ганцикловир\*\*, 5 мг / кг 2 раза в сутки в / в медленно в течение часа, 21 день. [3,4,5,37,108,222, 223] (2B)

#Валганцикловир\*\*, 900 мг 2 раза в сутки внутрь, 21 день. [3,4,5,37,108, 223] (2B) **Рекомендована** всем ВИЧ-инфицированным с установленной ЦМВ-инфекцией при активной ЦМВ-инфекции и в качестве профилактики активной ЦМВ-инфекции (при уровне CD4 < 100 мкл–1) следующая терапия:

#Валганцикловир\*\*, 900 мг 1 раз в сутки внутрь в течение мес. [3,4,5,37,108, 223] (2B) #Ганцикловир\*\*, 5 мг / кг 1 раз в сутки в / в медленно в течение часа 1 мес. [3,4,5,37,108,222] (5C)

**Рекомендовано** всем ВИЧ-инфицированным с установленной инфекцией, вызванной varicella-zoster, следующая терапия:

#Валацикловир 1000 мг 3 раза в сутки внутрь не менее 10 дней. [3,4,5,37,108,224-226] (5С) Фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки внутрь не менее 10 дней. [3,4,5,37,108,224-226] (5С) Ацикловир\*\* 800 мг 5 раз в сутки внутрь или #ацикловир\*\* по 750 — 1000 мг 3 раза в сутки в / в капельно не менее 10 дней. [3,4,5,37,108,224-226] (5С)

**Рекомендовано** проводить первичную профилактику (превентивное лечение) ПЦП при числе CD4 < 200 мкл-1 (менее 15%) и лечение по указанным схемам. [3,5,37,108, 227-231] (5С):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Схема выбора | Альтернативный режим |
| Превентивное лечение до повышения количества CD4+ - лимфоцитов на фоне АРТ > 200 клеток/мкл в течение 3 мес или до количества CD4 + - лимфоцитов 100–200 клеток/мкл и неопределяемом  уровне РНК ВИЧ в течение 3 мес | #Ко-тримоксазол  [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\* 400/80 мг 1 раз в сутки ежедневно [228] (2B) или 800/160 мг 1 раз в сутки 3 раза в неделю. | #Дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь ежедневно [227] (2B).  (при непереносимости Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\*) |
| Лечение | #Ко-тримоксазол  [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\*, из расчета по триметоприму 15 – 20 / 75 – 100 мг / кг в сутки внутрь или в / в капельно (суточную дозу разделяют на 3 – 4 введения) в течение 3 нед | #Дапсон\*\* 100 мг 1 раз в сутки внутрь + триметоприм 5 мг/кг 3 раза в сутки перорально в течение 21 дня |

*Комментарии: профилактика проводится до достижения CD4 >200 мкл и неопределяемой ВН ВИЧ более 3 мес. При рО < 70 мм. рт. ст. или альвеолярно-артериолярном градиенте по*

*2*

*кислороду > 35 мм. рт. ст. назначается преднизолон 1 мг / кг с последующим уменьшением дозы, а также оксигенотерапия.*

**Рекомендовано** проводить первичную профилактику (превентивное лечение)

токсоплазмоза при числе CD4 < 200 мкл (менее 15%). [234,235] (5С):

*Профилактика (при уровне CD4 <200 мкл ) —* #ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\* 80 / 400 мг 1 раз в сутки ежедневно [37] (5C) или 160 / 800 мг 1 раз в сутки 3 раза в нед [108, 234, 235, 254] (5С).

*При непереносимости ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\*:* #дапсон\*\* 100 мг (2 таб.) 1 раз в сутки внутрь ежедневно [37, 108, 234, 235, 254] (5С).

*Комментарии: профилактика проводится до достижения CD4 >200 мкл-1 и неопределяемой ВН ВИЧ в течение 3 мес.*

Лечение токсоплазмоза (чаще диагностируют церебральную форму) **рекомендуется** при малейшем подозрении на заболевание, не дожидаясь результатов обследования. [108, 232, 233] (5С):

*Схема выбора:* Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\*, 25 / 5 мг / кг внутрь. Или Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\* в / в капельно Начальная доза составляла 50 / 10 мг / кг / день или 75 / 15 мг / кг/ день в два приёма, до клинического улучшения (обычно 3-5 дней), затем 37,5 / 7,5 мг / кг / день в сут не менее 6 нед. (до элиминации не менее 75 % очагов на МРТ головного мозга). После окончания лечебного курса проводится вторичная профилактика токсоплазмоза по схеме по триметоприму -1

160 / 800 мг 2 раза в сутки ежедневно до достижения CD4 >200 мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в течение 6 мес.

Химиопрофилактику церебрального токсоплазмоза головного мозга назначают по -1

иммунологическим показаниям при количестве CD4 < 100 мкл и при наличии антител к токсоплазме класса IgG. Приоритетные схемы: – #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\* в дозе по триметоприму 160/800 мг 1 раз в сутки 3 раза в нед или 80/400 1 раз в сут ежедневно. Альтернативная схема: дапсон 100 мг (2 таб.) 1 раз в сут ежедневно. Превентивную терапию церебрального токсоплазмоза прекращают при -1

повышении количества CD4 на фоне АРТ > 200 мкл в течение 3 мес.

Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией и подтвержденной саркомой Капоши **рекомендовано** назначение АРТ, которая является основным методом, позволяющим предотвратить прогрессирование заболевания и добиться клинического улучшения. [3, 37, 108] (5С). При тяжёлой форме саркомы Капоши, протекающей с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, рекомендуется доксорубицин\*\* или #даунорубицин\*\* 2

(липосомальный) 40 мг / м каждые две нед с индивидуальным подбором дозы. [3, 4, 5, 108, 167, 235, 236] (2A).

**Рекомендовано** всем ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии кандидозного стоматита:

Схема выбора: Флуконазол\*\* 200 мг внутрь в первые сутки, затем – 100 мг внутрь 1 раз в сутки до достижения клинического эффекта (7 – 14 дней). [3, 4, 5, 108, 238, 239] (5C).

*Альтернативные схемы:*

Итраконазол 100 мг 2 раза в сутки. [3,4,5,108,238,239] (5С)

#Позаконазол 400 мг 2 раза в сутки в первые 1 – 3 дня лечения, далее – 400 мг в сутки [3,4,5,108,239, 240,242] (3A)

#Вориконазол\*\* 200 мг внутрь 2 раза в сутки или в / в насыщающая доза 6 мг/кг 2 раза в сутки, подерживающая доза 3-4 мг/кг 2 раза в сутки. [108] (5С)

Каспофунгин\*\* 50 мг в сутки внутривенно. [108] (5С)

Микафунгин\*\* 150 мг в сутки внутривенно. [108] (5С)

Амфотерицин В\*\* 0,3 мг/кг в сутки внутривенно капельно. [3,4,5,108] (5С) *Профилактика рецидивов*

Флуконазол\*\* 100 – 200 мг внутрь ежедневно или 200 мг 3 раза в нед до повышения -1

количества CD4 > 200 мкл [3, 4, 5, 108, 243] (5С).

**Рекомендовано** всем ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии кандидозного эзофагита:

*Лечение. Схема выбора*

Флуконазол\*\* 400 мг в первые сутки, далее 200 мг в сутки внутрь в течение 2 – 3 нед [3,4,5,108] (5С).

*Альтернативные схемы*

Итраконазол 100 – 200 мг 2 раза в сутки [108] (5С)

#Позаконазол\*\* 400 мг 2 раза в сутки в первые 3 дня лечения, далее – 400 мг в сутки. [108, 240] (5С)

Вориконазол\*\* 200 мг внутрь 2 раза в сутки или в / в насыщающая доза 6 мг/кг 2 раза в сут, подерживающая доза 3-4 мг/кг 2 раза в сутки [108] (5C)

Каспофунгин\*\* 50 мг в / в 1 раз в сутки [108] (5С)

Микафунгин\*\* 150 мг в / в 1 раз в сутки. [108, 241] (2A)

#Амфотерицин В\*\* 0,3 – 0,7 мг / кг в сутки в / в капельно, далее доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести состояния [108] (5C)

#Амфотерицин В [липосомальный] 4 мг / кг в сутки в / в капельно [108] (5С)

**Рекомендовано** проводить профилактику (превентивное лечение) и лечение нетуберкулёзных микобактериозов (M. avium complex, M. genavense, M. kansasii) при уровне CD4 < 50 мкл-1 комбинацией антибактериальных препаратов для системного использования и противотуберкулезных препаратов в два этапа – индукционная и поддерживающая терапия не менее 12 мес. [108] (5С)

*Индукционная терапия (не менее 8 нед)*

#Кларитромицин\*\* 500 мг 2 раза в сутки + #этамбутол\*\* 15 – 20 мг / кг 1 раз в сутки + #рифабутин\*\* 5 мг / кг 1 раз в сутки. [108] (5С)

По решению врачебной комиссии при непереносимости кларитромицина\*\* возможно включение в комбинацию #азитромицина\*\* 500 мг 1 раз в сутки. [108] (5С) При генерализованном микобактерибиозе возможно использование в схеме четвёртого препарата – #амикацина 15 мг / кг в сутки, либо #левофлоксацина 500 – 1000 мг 1 раз в сутки, либо #моксифлоксацина 400 мг в сутки). [108] (5С)

*Поддерживающая терапия*

Кларитромицин\*\* 500 мг 2 раза в сутки, #этамбутол\*\* 15 – 20 мг / кг 1 раз в сутки. [108] (5C)

*-1*

*Профилактика (для всех пациентов при уровне CD4 < 50 мкл )* [108] (5C) #Азитромицин\*\* 1250 мг 1 раз в нед, либо кларитромицин\*\* 500 мг 2 раза в сут. [108] (5С)

*Комментарии: профилактика проводится до достижения CD4 >100 мкл-1 и неопределяемой ВН ВИЧ более 3 мес****.***

Рекомендовано всем ВИЧ-инфицированным пациентам при подтверждении криптококковой инфекции с поражением ЦНС следующее лечение [108, 246, 247, 255] (5С).:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Этап терапии | Схема выбора | Альтернативный режим |
| Индукционная терапия (длительность 4– 6 нед и более) | Амфотерицин B по 0,7–1,0 мг/кг 1 раз в сутки в/в капельно ± флуконазол 200 мг 2 раза в сутки | Амфотерицин В липосомальный 3–4 мг/кг в сутки внутривенно капельно. Длительность 4–6 нед и более |
| Консолидирующая терапия | флуконазол 400 мг в сутки (основной режим) (8-10 нед или до санации спинномозговой жидкости) | итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки. (8–10 нед) |
| Поддерживающая терапия до полного исчезновения клинических симптомов при стабильном повышении количества CD4 + -лимфоцитов > 100 клеток/мл и неопределяемой ВН в течение 3 мес. | флуконазол 200 мг в сутки внутрь. |  |

Рекомендовано всем ВИЧ-инфицированным пациентам назначение иммуноглобулинов при подтверждении: иммунодефицита (с заместительной целью), идиопатической тромбоцитопении с аутоиммунным механизмом развития, тяжёлых бактериальных и вирусных вторичных и сопутствующих заболеваний, аутоиммунных периферических нейропатий [3,4,5,37] (5С).

*Комментарии: дозы препаратов и курс лечения зависят от степени иммунодефицита, тяжести состояния пациента, а также препарата группы иммуноглобулинов. Иммуноглобулин человека нормальный вводят в / в в виде инфузии. Повторное введение осуществляют не ранее чем через 24 ч.*

**3.5. Хирургическое лечение**

Не показано для лечения ВИЧ-инфекции. Лечение хирургической патологии регламентировано соответствующими клиническими рекомендациями.

**3.6. Иное лечение**

В настоящее время не существует альтернативных АРТ способов лечения ВИЧ-инфекции*.* ВИЧ-инфекция не предполагает специальной диетотерапии. Обезболивание

регламентированно соответствующими клиническими рекомендациями и при наличии показаний.

**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**

**5.1 Профилактика**

Профилактика ВИЧ-инфекции осуществляется органами государственной власти, органами местного самоуправления, работодателями, медицинскими организациями, общественными объединениями путём разработки и реализации системы правовых, экономических и социальных мер, направленных на предупреждение возникновения, распространения и раннее выявление ВИЧ-инфекции.

Профилактика ВИЧ-инфекции обеспечивается путём [175-180]:

разработки и реализации программ профилактики ВИЧ-инфекции;

осуществления мероприятий по предупреждению и раннему выявлению ВИЧ-инфекции, диспансерному наблюдению за лицами с ВИЧ-инфекцией. Рекомендован в целях профилактики ВИЧ-инфекции комплекс следующих мероприятий [181-189] (2А):

информирование населения по вопросам ВИЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний

выявление у пациентов признаков, свидетельствующих о наличии рискованного поведения и информирование таких пациентов о средствах и способах изменения степени риска и необходимости регулярного медицинского освидетельствования на ВИЧ инфекцию, а также мотивационное консультирование таких лиц, в целях формирования у них приверженности к здоровому образу жизни, отказа от рискованного поведения; мотивирование обслуживаемого контингента на обследование на ВИЧ-инфекцию, в том числе информирование граждан о возможности медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию с предоставлением контактной информации медицинских организаций, в которых возможно осуществить добровольное, в том числе анонимное, освидетельствование на ВИЧ-инфекцию;

обследование на ВИЧ-инфекцию по клиническим показаниям;

проведение диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией; организация и проведение обследования населения на ВИЧ-инфекцию, в том числе скринингового.

Контактными лицами при ВИЧ-инфекции считаются медицинские работники в случае возникновения риска инфицирования ВИЧ при оказании помощи лицам с ВИЧ/СПИДом, имевшие возможность инфицироваться исходя из известных механизмов, путей и факторов передачи возбудителя инфекции.

В рамках оказания врачом-инфекционистом медицинской помощи лицам, контактировавшим с ВИЧ-инфекции, проводится комплексная оценка вида и типа контакта, результатов лабораторных исследований источника и контактного лица, клинического осмотра и консультирования пострадавшего лица. При необходимости к работе с

пострадавшими могут привлекаться клинический, медицинский психолог, врач-психиатр нарколог, врач-психотерапевт, врач-акушер-гинеколог, врач-дерматовенеролог, врач эпидемиолог, врачи иных специальностей.

Комплексная оценка включает:

оценка типа контакта;

оценка необходимости назначения ПКП ВИЧ;

тестирование на ВИЧ контактного лица и источника инфекции (если возможно); если источник инфицирован ВИЧ, выясняют, получал ли он АРТ. Если пострадавшая – женщина, необходимо провести тест на беременность и выяснить, не кормит ли она ребёнка грудью.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация, для экстренной профилактики заболевания лицам, подвергшимся риску заражения ВИЧ-инфекцией, назначать как метод постконтактной профилактики (ПКП) АРВП для предотвращения инфицирования ВИЧ [190, 191] (2В).

*Комментарии: эффективность ПКП не составляет 100%. Зафиксированы случаи развития ВИЧ-инфекции без какого-либо убедительного объяснения неэффективности ПКП. По ПКП*

*не проводилось рандомизированных исследований. Имеются данные исследований случай / контроль, данные наблюдений и моделей на обезьянах.*

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация, назначать ПКП [190,191,192,193] (2B):

следующим контингентам: медработники и другие лица, пострадавшие при оказании помощи пациентам;

при следующих видах контактов, при которых обосновано проведение ПКП ВИЧ **–** контакт с кровью, окрашенной кровью слюной, грудным молоком, выделениями из половых органов, спинномозговой, амниотической, перитонеальной, синовиальной, плевральной и перикардиальной жидкостями;

при следующих типах контакта, требующих проведение ПКП ВИЧ:

через слизистые оболочки (попадание брызг в глаза, нос или полость рта); парентеральный.

Комментарии: ПКП ВИЧ не требуется в следующих случаях**:**

при доказанном положительном ВИЧ-статусе контактного лица;

при доказанном ВИЧ-отрицательном статусе источника;

при контакте с биологическими жидкостями, не представляющими существенного риска: слёзная жидкость, слюна без примеси крови, моча, пот [190, 191, 192] (2В).

**Рекомендуется** врачам МО, где произошла аварийная ситуация, оказание первой помощи в виде самопомощи пострадавшего, привлечение к оказанию первой помощи среднего медицинского персонала, а также других лиц, находящихся в месте аварии [3, 4, 5, 8, 37,190- 193] (5С):

в случае порезов и уколов немедленно снять перчатки, вымыть руки с мылом под проточной водой, обработать руки 70% раствором этанола\*\*, смазать рану 5% спиртовым раствором йода**;**

при попадании крови или других биологических жидкостей на кожу, это место обработать 70% раствором этанола\*\*, обмыть водой с мылом и повторно обработать 70% раствором этанола\*\*;

при попадании крови и других биологических жидкостей на слизистую оболочку глаз, полости носа и рта: ротовую полость промыть большим количеством воды и прополоскать 70% раствором этанола\*\*, слизистую оболочку носа и глаза обильно промыть водой (не тереть);

при попадании крови и других биологических жидкостей на халат, одежду: снять рабочую одежду и погрузить в дезинфицирующий раствор.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация, проведение консультирования и поддержки лиц, подвергшихся контакту с ВИЧ [186, 193] (2В):

обсуждение риска инфицирования ВИЧ;

обсуждение рисков и преимуществ проведения ПКП ВИЧ;

обсуждение нежелательных явлений и побочных эффектов ПКП ВИЧ.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация, как можно раннее начало ПКП после состоявшегося контакта при наличии показаний ПКП [190] (5C).

Комментарий: приём АРВП должен быть начат в течение первых двух часов, но не позднее 72 часов. При назначении ПКП ВИЧ пациент информируется о назначаемых препаратах, производится оценка сопутствующей патологии и возможных межлекарственных взаимодействий. При появлении дополнительной информации схема корректируется.

Проводится работа по повышению приверженности при назначении ПКП ВИЧ.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация, проводить 28-дневный курс приёма АРВП, подобранных с учётом возраста пациента. Режим ПКП ВИЧ из двух АРВ-препаратов эффективен, но предпочтительнее назначение трёх препаратов [191] (2B).

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация, назначение следующих схем для ПКП [191] (2В)**:**

в качестве предпочтительной основы режима для ПКП ВИЧ-инфекции рекомендуется TDF+3TC или TDF+FTC;

в качестве предпочтительного третьего препарата для ПКП ВИЧ рекомендуется DTG [31] (А1);

при условии доступности ATV/r, DRV/r, LPV/r, RAL могут рассматриваться как альтернативные варианты третьего препарата для ПКП ВИЧ.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация***,*** диспансерное наблюдение за пострадавшими и лицами, получившими ПКП ВИЧ, обеспечение профилактических мероприятий при необходимости [190, 191, 192, 194, 195, 196, 197] (5C)

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных и / или врачам МО, ответственным за наблюдение контактных и / или врачам МО, где произошла аварийная ситуация, тестирование на ВИЧ в день аварийной ситуации и через 1, 3, 6, 12 мес после контакта [190, 191, 192, 193] (5C).

Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при заражении ВИЧ контактного лица, обеспечение его АРВП [37, 92, 146, 198, 199] (1A).

Администрации МО в случае, если авария связана с оказанием медицинской помощи ВИЧ инфицированным, обязана незамедлительно предпринимать действия по регистрации аварийной ситуации и проводить комплект мероприятий по оказанию первичной помощи пострадавшему, а также организовать предоставление контактному лицу консультации врача-инфекциониста (при его отсутствии, а также выходные и праздничные дни – дежурного врача):

сотрудники МО должны незамедлительно сообщать о каждом аварийном случае руководителю подразделения, его заместителю или вышестоящему руководителю; в соответствии с установленными требованиями уполномоченное лицо МО проводит оформление аварийной ситуации, связанной с риском инфицирования ВИЧ при оказании медицинской помощи;

травмы, полученные медработниками, должны учитываться в каждой МО и актироваться как несчастный случай на производстве с составлением Акта о несчастном случае на производстве;

уполномоченное лицо МО заполняет Журнал регистрации несчастных случаев на производстве;

уполномоченное лицо МО организовывает проведение эпидрасследования с целью уточнения причины травмы и установить связь причины травмы с исполнением медработником служебных обязанностей;

с целью своевременного оказания помощи контактным, пострадавшим при оказании медицинской помощи, на территории региона обеспечивается поддержание неснижаемого запаса экспресс-тестов для диагностики ВИЧ-инфекции и АРВП, применяемых для ПКП ВИЧ, в уполномоченных МО, с учётом организации круглосуточного доступа к АРТ в течение 2 час после травмы. Препараты должны находиться в месте, доступном для персонала учреждения, в том числе в вечернее и ночное время, выходные и праздничные дни. Функция назначения лекарственных препаратов в указанных случаях возлагается на дежурного врача.

**5.2 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 учёт и комплексному обследованию, а также подготовке к АРТ.

Диспансерное наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией осуществляется специально подготовленным врачом-инфекционистом центра профилактики и борьбы со СПИДом и инфекционными заболеваниями или врачами-инфекционистами других уполномоченных госорганом исполнительной власти в сфере здравоохранения медицинских учреждений (федерального, регионального и муниципального подчинения), прошедшими подготовку для работы с пациентами с ВИЧ-инфекцией, при взаимодействии со специалистами центра СПИД.

**Задачи обследования при постановке на диспансерный учёт 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;

проведение диагностики, лечения и профилактики вторичных заболеваний; выявление сопутствующих заболеваний (в том числе связанных с ВИЧ-инфекцией), определение их тяжести и необходимости дообследования и 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, её нарушающих.

Плановые диагностические мероприятия при диспансерном наблюдении пациентов с ВИЧ инфекцией перед началом и в процессе проведения АРТ - см раздел «Диагностика заболеваний», подразделы 3-5.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, провести плановые диагностические и консультативные мероприятия в процессе проведения АРТ с целью выявления её эффективности и безопасности, а также приверженности лечению (таб. 10) [3, 4, 5, 37, 202] (2В).

***Таблица 10.*** *Сроки плановых обследований у пациентов, получающих АРТ [150, 161, 203-209] (3B).*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сроки от начала АРТ** | **Осмотр, консультирование** | **Исследования** |
| Через 1 мес от начала АРТ | - анамнез;  - физикальный осмотр;  - консультирование по вопросам АРТ; - оценка приверженности АРТ | - исследование ВН (количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 в плазме крови методом  ПЦР) [131];  - общий (клинический) анализ крови [150]; - определение активности АЛТ, АСТ в крови, - исследование уровня креатинина в крови |
| Через 2 мес от начала АРТ | - анамнез;  - физикальный осмотр;  - консультирование по  вопросам АРТ;  - оценка приверженности АРТ | - исследование ВН (проводится в случае, если за первый мес лечения ВН снизилась менее, чем в 10 раз) |
| Через 3 мес от начала АРТ | - анамнез;  - физикальный осмотр;  - консультирование по  вопросам АРТ;  - оценка приверженности АРТ | - исследование ВН, CD4;  - общий (клинический) анализ крови; - определение активности АЛТ, АСТ, креатинин;  - общий (клинический) анализ мочи |
| Затем каждые 3 мес до снижения ВН ниже уровня определения и роста CD4 ≥500 мкл-1 | - анамнез;  - физикальный осмотр;  - консультирование по вопросам АРТ; - оценка приверженности АРТ | - исследование ВН, CD4;  - общий (клинический) анализ крови; - определение активности АЛТ, АСТ в крови, - исследование уровня креатинина в крови; - общий (клинический) анализ мочи |
| Далее каждые 6 мес (при CD4 ≥500 мкл и ВН ниже уровня  -1  определения) | - анамнез;  - физикальный осмотр;  - консультирование по  вопросам АРТ;  - оценка приверженности АРТ | - исследование ВН, CD4;  - общий (клинический) анализ крови; - определение активности АЛТ, АСТ в крови, - исследование уровня креатинина в крови; - общий (клинический) анализ мочи |

*Комментарий: если через 1,5 года после начала АРТ у пациента в течение 6 мес и более отсутствуют клинические проявления вторичных заболеваний, а в двух последних -1*

*исследованиях, проведённых с интервалом не менее 3 мес, количество CD4 ≥500 мкл и ВН ниже уровня определения, плановые визиты возможно проводить с интервалом в 6 мес.*

Диспансерное наблюдение направлено на реализацию прав граждан на повышение качества и продолжительности жизни, сохранение трудоспособности ВИЧ-инфицированных, сохранение здоровья и предупреждение несвоевременной диагностики у лиц, имевших риск заражения ВИЧ. Основной задачей диспансерного наблюдения является динамическое лабораторное и клиническое наблюдение за состоянием здоровья в целях профилактики

заболевания, своевременного выявления инфекционного процесса, осуществления лечения, предупреждения и/или своевременного выявление осложнений, оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний, осуществления медицинской реабилитации лиц и психосоциальной поддержки пациентов, инфицированных ВИЧ [21, 31].

**Место наблюдения:** Центр СПИД и в кабинете врача-инфекциониста по работе с больными ВИЧ-инфекцией в МО по месту жительства жительства / регистрации пациента в уполномоченной медицинской организации, под контролем врачебной комиссии Центра СПИД [22].

Диспансерное наблюдение врачом-инфекционистом по месту жительства / регистрации может осуществляться после подтверждения диагноза и выбора режима терапии специалистами Центра СПИД, под контролем врача-инфекциониста Центра СПИД. В случае вирусологической, иммунологической или клинической неудачи лечения все решения о смене режима терапии, дальнейшей тактики диспансерного наблюдения принимаются совместно с врачом-инфекционистом Центра СПИД.

Специалист, осуществляющий «Д»-наблюдение:

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

инфекцией, которые являются ответственными в своей МО.

**Длительность диспансерного наблюдения**: пожизненно.

**Объем диспансерного наблюдения -** см. раздел 2 «Диагностика заболевания».и подраздел 2 «Диспансерного наблюдение» раздела 5.

В рамках диспансерного наблюдения осуществляется лечение ВИЧ-инфекции, профилактика и лечение вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции в соответствии с разделом «4. Лечение».

При заполнении карты следует учитывать информацию с заполнением соответствующих полей: СНИЛС, уникальный номер регистровой записи (УНРЗ) из Федерального регистра ВИЧ-инфицированных, место выявления, а также указывать категорию населения (гражданин России житель данного субъекта, житель другого субъекта, иностранный гражданин, лицо без гражданства; лицо без определённого места жительства, без гражданства (гражданство не известно); находился в учреждении уголовно-исполнительной системы (УИС), в т.ч. в следственном изоляторе, колонии; когда освободился.

Кроме этого, целесообразно указать социальный статус ВИЧ-инфицированного: рабочий; служащий, в т.ч. сотрудник МВД, министерства обороны; пенсионер; инвалид; дошкольник, в т.ч. посещающий детское дошкольное учреждение; школьник; студент, в т.ч. профессиональное образование среднее, высшее; безработный; не работает и не учится в

возрасте: мужчины – 16-59 лет, женщины – 16-54 года; декретированный контингент.

Также в амбулаторной карте отражаются: диагнозы и состояния, сопутствующая патология, схемы лечения и причины её изменения, акушерский анамнез (роды, дети).

Диагностические мероприятия при постановке на диспансерный учёт - см. раздел 3 «Диагностика заболевания».

# 6.Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией оказывается на основе стандартов медицинской помощи и с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи.

Показания к госпитализации пациента: госпитализацию больных ВИЧ инфекцией осуществляют с учетом тяжести состояния и клинических данных, в зависимости от наличия вторичных или сопутствующих заболеваний

Показания к выписке пациента: специальных правил выписки не существует. Выписка из стационара осуществляется после проведения дополнительного обследования, подбора адекватной терапии и улучшения состояния больных.

**7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

**7.1. Формирование у пациента с ВИЧ-инфекцией приверженности диспансерному наблюдению и лечению [216, 217] (2A)**

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.

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 приёма лекарств осуществляется в процессе общения, доверительного взаимодействия с пациентом.

Под приверженностью лечению понимают:

приём 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 ≥ 95% предписанных доз АРВП;

средний – 85–94%;

низкий – ≤ 85%

В целях реализации мультипрофессионального подхода в учреждениях здравоохранения и обеспечения доступа ЛЖВ к немедицинскому сервису, уходу и поддержке целесообразно сохранить и расширить психолого-социальное консультирование, в том числе и в рамках Школы пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. В соответствии со стандартами первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), утвержденными приказами Минздрава России (от 20.11.2018 г. № № 796н, 797н, 798н, 799н, 800н, 801н, 802н). Школа пациентов,

инфицированных вирусом иммунодефицита человека должна быть организована с определёнными частотой предоставления и кратностью применения.

При организации Школы пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, рекомендуется отразить темы:

общие сведения о ВИЧ/СПИД,

как поддержать своё здоровье при ВИЧ-инфекции,

доступность лечения ВИЧ-инфекции,

рождение здорового ребёнка,

взаимодействие с другими людьми.

**7.2. Меры, направленные на оптимизацию соблюдения режима АРТ**

Меры программного уровня [127,217,218,219] (2A)

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; средства напоминания и взаимодействия;

мониторинг ВН;

подсчёт количества таблеток;

самоотчёт.

#### 7.3. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

COVID-19 обострила многие проблемы в мире и обществе, в том числе и проблему оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Учитывая пожизненный характер ВИЧ-инфекции, возможность заражения COVID-19 на фоне иммунодефицита предполагает более тяжелые проявления болезни при сочетанной патологии (261,262).

Риск тяжелого течения коинфекции COVID-19 /ВИЧ возрастает в зависимости от возраста, пола, а также сопутствующих заболеваний: сердечно-сосудистые, хронические заболевания легких, ожирение, онкологические заболевания, диабет, хронические заболевания печени, (гепатиты В и С) и ЖКТ, наркомания (260,262,263).

На данный момент остаются без однозначных ответов вопросы по рискам инфицирования, тяжести течения, дифференциальной диагностики, прогноза COVID-19 на фоне ВИЧ -инфекции. Обсуждение проблемы коинфекции ВИЧ / SARS-CoV-2 имеет большое значение, поскольку и в социальной сфере и в существующей системе здравоохранения имеются определенные разногласия.

##### 7.3.1 Краткая характеристика: Коронавирусная инфекция (COVID-19)

Коронавирусная инфекция (COVID-19) - острое антропозоонозное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, с аэрозольным и фекально-оральным механизмом передачи возбудителя и протекающее от бессимптомного носительства вируса до терминальных состояний, проявляется интоксикационным синдромом и преимущественно поражением респираторного тракта, развитием пневмонии (264).

**Патогенез**

Основными клетками мишенями для коронавирусов являются клетки, эпителия дыхательных путей и альвеоциты II типа, в цитоплазме которых происходит их репликация. В патогенезе COVID-19 важнейшую роль играет васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия и тромбовоспаление. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран, что приводит к усилению транспорта жидкости, богатой белком, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, что проявляется диффузным альвеолярным повреждением (интерстициальная пневмония). При этом разрушается сурфактант, что приводит к коллапсу альвеол и как следствие, резко нарушается газообмен, развивается гипоксия, артериальная гипоксемия, респираторный ацидоз и алкалоз. Причиной тяжелого состояния при COVID-19 является развитие цитокинового шторма, который, как правило, приводит к острому респираторному дистресс синдрому (ОРДС), сопровождается дыхательной недостаточностью и может быть причиной летального исхода. В продуктивную (позднюю) стадию развивается фиброзирующий альвеолит с организацией экссудата в просветах альвеол и бронхиол (262,263,265,266,267).

Одним из патогномоничным признаков также является специфическое поражение коронавирусом макрофагов и лимфоцитов, что проявляется лимфопенией и нарушением регуляции всех звеньев иммунного ответа. Установлено, что апоптозу лимфоцитов также способствует нарушение экспрессии провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др.). Увеличение уровня ИЛ-6 и ФНО-α обратно коррелирует с количеством CD4+ и CD8+, ассоциированных с лимфопенией при COVID-19, способствуя прогрессированию иммунодефицита и постепенному истощению, в особенности у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний и без приема АРТ (261,266, 268,269).

**Клиническая картина**

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5 дней. Течение COVID-19 может протекать от бессимптомного до выраженных клинических проявлений. Бессимптомное течение COVID-19 в общей популяции людей отмечается не менее чем у 20% заболевших, в то время у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечено только у 2,6% (264,266,269).

В разгаре заболевания на фоне интоксикационного синдрома (повышение температуры, головная боль, головокружение, слабость, ломота в теле) клиническая картина COVID-19 чаще проявляется в виде симптомов ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей); в ряде случаев коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием интерстициальной двусторонней пневмонии без дыхательной недостаточности при легкой и средней тяжести течения болезни. Продолжительность болезни без осложнений до 7 -10 суток.

Тяжелое течение болезни связано с дыхательной недостаточностью при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, септического (инфекционно-токсического) шока, ДВС-синдрома, тромбозов и тромбоэмболии. (264, 265,268,269).

На данный момент недостаточно данных о клинических особенностях течения сочетанной патологии ВИЧ-инфекции/COVID-19 и они противоречивы. Проведенный анализ клинических симптомов выявил, что у больных COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции наиболее часто регистрировались усталость, слабость (82,1%), потеря обоняния и/или вкуса (66,6%), повышенная температура (61,5%), одышка, затруднение дыхания (53,8%), боль в груди (48,7%), головная боль (46%), миалгии и артралгии (41,0%) (263,264,266,269). У некоторых больных помимо респираторного синдрома наблюдаются признаки поражения ЖКТ: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным различных исследований, до 30% случаев (264,268).

##### 7.3.2 Диагностика сочетанного течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

На данный момент нет убедительных доказательств того, что у ВИЧ инфицированных пациентов при нормальном количестве CD4+Т-лимфоцитов, подавленной вирусной нагрузкой и на фоне АРТ имеются большие риски заражения или тяжелого течения COVID-19.

Проведенные многоцентровые исследования больных COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции показали, что низкое количество CD4+Т-лимфоцитов или отсутствие АРТ связаны с повышенным риском инфицирования SARS-CoV-2, а пациенты старше 60 лет с содержанием CD4+ Т-лимфоцитов < 200 клеток/мм3 и хронической коморбидной патологией потенциально подвержены более высокому риску тяжелого течения и неблагоприятному прогнозу заболевания (262,263,265,268).

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/SARS-CoV-2 чаще встречаются сопутствующие заболевания (туберкулез, кандидоз, вирусные гепатиты, заболевания печени, почек, легких, ЖКТ), которые осложняют течение COVID-19 и вызывают существенные сложности при диагностике заболевания (258,259,261,265,267).

Заболеваемость Covid-19 у больных с ВИЧ статистически по исследованиям оказалась не выше чем у людей без ВИЧ, следовательно, эти данные позволяют предположить, что SARS-CoV-2 не действует как оппортунистический патоген у пациентов с ВИЧ (262,263,268). Взаимосвязь между выраженной иммуносупрессией при ВИЧ-инфекции и тяжестью COVID-19 требует дальнейшего изучения.

В проведенных исследованиях было установлено, что у людей с ВИЧ длительность течения COVID-19 дольше, однако связано ли это с прогрессированием ВИЧ-инфекции, уровнем CD4+ Т-лимфоцитов, АРТ и / или другими факторами, еще предстоит уточнить.

Таким образом, диагноз устанавливается на основании сочетания клинических симптомов, результатов лабораторных исследований (ПЦР РНК SARS-CoV-2, наличие повышения титра антител класса IgM к SARS-CoV-2) и характерных патологических изменений на КТ легких.

Диагноз устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза, анамнеза жизни, физикального обследования и результатов КТ легких и лабораторных (специфических и неспецифических) исследований.

Рекомендуется у всех пациентов, в том числе ВИЧ-инфицированных с респираторными симптомами или при подозрении на COVID-19

- обследование мазка из носоглотки и/или ротоглотки методом ПЦР на выявление РНК SARS-CoV-2.

Положительный или сомнительный результат, полученный в лаборатории медицинской организации, передается лечащему врачу и в территориальный орган Роспотребнадзора для незамедлительного осуществления лечебных и противоэпидемических мероприятий.

-у пациентов с подозрением на COVID-19 при отрицательном результате ПЦР на SARS-CoV-2 (20% возможен ложноотрицательный результат) рекомендуется повторный забор мазка через 48 часов.

для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР на возбудителей других респираторных инфекций: вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы (262,264,266).

Рекомендуется как метод вспомогательной диагностики - метод определения антител к SARS-CoV-2 в крови класса IgM и IgG (качественный и количественный).

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на COVID-19 проводить пульсоксиметрию.

-при снижении насыщения крови кислородом (SpO2<95%) вне зависимости от результата ПЦР мазка на SARS-CoV-2 показана компьютерная томография легких (КТ)

- при невозможности ее проведения - обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях для ранней диагностики пневмонии.

Комментарии:

КТ имеет высокую чувствительность выявления изменений в легких, характерных как для COVID-19, так и для пневмоцистной, ЦМВ пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией

- двусторонние интерстициальные изменения в виде «матового стекла» различной степени распространенности (КТ1–КТ4), инфильтративные изменения или консолидация, поэтому только по КТ картине в легких невозможно установить этиологический диагноз (263,264,266,269).

Рекомендуется:

-При характерных изменениях на КТ легких у ВИЧ-позитивных пациентов фибробронхоскопия (ФБС) с исследованием бронхоальвеолярного лаважа методом ПЦР для исключения оппортунистических возбудителей (пневмоциста, ЦМВ, Candida, микобактерия), -культуральное исследование с определением чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам для исключения бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей.

-Для исключения септической пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов проводится ЭХО-КГ, ЭКГ.

- При коинфекции ВИЧ + SARS-CoV-2 необходимо исследовать кровь на иммунный статус и вирусную нагрузку РНК HIV.

Комментарии: Неспецифические лабораторные исследования, такие как общий анализ и биохимический крови, С-реактивный белок (СРБ), Д-димер фибрина, фебриноген, ферритин, прокальцитонин (ПКТ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) не имеют диагностического значения, однако обязательны как маркеры острого воспаления, как критерий тяжести состояния, для динамической оценки эффективности лечения.

В когорте ВИЧ-позитивных был выявлен достоверно более низкий охват обследования на COVID-19, чем в общей популяции (262,268).

**7.3.3.Дифференциальный диагноз сочетанного течения** COVID-19  **у пациентов с ВИЧ-инфекцией**

Симптомы COVID-19, пневмонии другой этиологии (пневмоцистной, кандидозной, ЦМВ) и туберкулеза могут быть схожи (симптомы интоксикации, кашель, слабость). Отличительным является лишь то, что при COVID-19 все симптомы развиваются быстро и без присоединения осложнений имеют либо регресс к 7 дню болезни или дальнейшее прогрессирование заболевания.

Поражению легких при ВИЧ-инфекции характерно постепенное развитие дыхательной недостаточности (около 14-20 дней) и на фоне лечения COVID-19 - без улучшения состояния.

Оба заболевания могут протекать одновременно, утяжеляя течение друг друга.

В большинстве случаев сочетанная патология ВИЧ + SARS-CoV-2 встречается у больных в более молодом возрасте - 35-44 лет (71,8%), чем у ВИЧ-негативных пациентов с COVID-19 (260,261,262,268).

##### 7. 3.4. Лечение

Лечение COVID-19 проводится в соответствии с протоколами временных рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» актуальной версии и начинается в подтвержденных или вероятных случаях заболевания.

Рекомендуется: Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, получают поддерживающую дезинтоксикационную, патогенетическую и симптоматическую терапию (262,265,266,270).

***Комментарии:***

-*В настоящее время из этиотропных (противовирусных) лекарственных средств следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, ремдесивир, умифеновир и интерферон-альфа (265,266).*

*-Дезинтоксикационная терапия (реамберин, стерофундин, ионоплазма, кристаллоидные растворы и т.д.), объем вводимой жидкости не превышает 500-1000 мл/сут.*

*-Наряду с инфузионной терапией необходимо назначение диуретиков из-за угрозы отёка лёгких с обязательным учетом суточного диуреза.*

**Рекомендуется:**

-Пациентам при повышении температуры тела от 38,5°С и выше - жаропонижающие препараты из группы НПВС – парацетамол или ибупрофен.

-Всем пациентам с пневмонией при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, снижение количества тромбоцитов менее 25х10 9/л) рекомендуется начать терапию профилактическими/лечебными дозами антикоагулянтов - низкомолекулярными гепаринами (НМГ) - эноксапарин, надропарин; при их отсутствии применяют нефракционированный гепарин (НФГ), с обязательным мониторингом коагулограммы.

***Комментарии:***

*-В случае применения антикоагулянтной терапии и при наличии в анамнезе пациентов с COVID-19 эрозивно-язвенной болезни ЖКТ следует назначить гастропротекторы (ИПП или Н2-блокаторы).*

*- С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин).*

*-Всем пациентам COVID-19 с пневмонией при показателях сатурации SpO2<93% рекомендуется немедленно начать неинвазивную оксигенотерапии (стандартную или высокопоточную) в сочетании с положением пациента лежа на животе (прон-позиция) не менее 12-16 часов в сутки для улучшения оксигенации.*

*-Бактериальная инфекция не характерна для COVID-19, поэтому следует избегать бесконтрольного или необдуманного применения антибиотиков, однако при сохранении гипертермии, появление нейтрофилеза, лейкоцитоза в крови, отрицательная динамика по КТ легких антибиотики назначаются (амоксициллин, фторхинолоны, цефалоспорины, макролиды) (261,262,264,266,269).*

**Рекомендуется**: пациентам при тяжелом течении COVID-19 проводить иммуносупрессивную терапию

- для подавления гиперактивации иммунной системы - применяют глюкокортикостероиды (дексаметазон в дозе 8-20 мг/сутки за 1-2 введения; метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 ч),

Комментарии:

-по показаниям дозы могут быть увеличены. Максимальная доза ГКС применяется в течение 3-4 суток, с обязательным динамическим контролем глюкозы в крови и АД, а затем снижается при стабилизации состояния.

-Применение стероидных гормонов не рекомендовано при легком и среднетяжелом течении COVID-19 без кислородотерапии, т.к. может увеличивать период вирусной нагрузки.

Рекомендуется: пациентам с тяжелым течением для блокировки «цитокинового шторма» совместно с ГКС

- назначение иммунотерапии антицитокиновыми средствами, в том числе -ингибиторами интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба),

-ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры)

-янус-киназ (тофацитиниба, барицитиниба), которые обладают нейтрализующей активностью против SARS-CoV-2.

Комментарии:

-Гормональная и иммунотерапия COVID-19 повышает риск развития/активации бактериальной, грибковой и другой оппортунистической суперинфекции, поэтому у ВИЧ-инфицированных пациентов препараты назначаются с осторожностью при СД4+ не менее 500 кл/мл (266,270).

-Пациентам с ВИЧ-инфекцией, имеющим низкое количество CD4 (<200 кл/мл) требуется профилактика оппортунистических инфекций (бисептол, флюконазол).

С целью пассивной иммунизации применяется антиковидная плазма от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления).

-В ранних исследованиях предполагалось, что люди с некоторыми АРВП могут оказаться неуязвимыми или почти неуязвимыми к коронавирусной инфекции, т.к. была установлена экспериментальная эффективность в отношении SARS-CoV-2.

-АРВП из группы ингибиторов протеазы ВИЧ - лопинавир/ритонавир были включены в ранние рекомендации лечения COVID-19. Есть основания полагать, что дарунавир/ритонавир, тенофовир, ламивудин или эмтрицитабин также могут ингибировать синтез РНК SARS-CoV-2. Однако при тщательном клиническом изучении убедительной эффективности данных препаратов в группах сравнения не получено и в настоящее время для лечения COVID-19 они не используются ( 271,272).

Рекомендуется:

- пациентам с ВИЧ инфекцией АРВП при заболевании COVID-19 следует продолжать с учетом взаимодействия всех применяемых средств.

Комментарии:

-Установлено, что отсутствие АРТ связано с повышенным риском инфицирования SARS-CoV-2 и пациенты потенциально подвержены более высокому риску тяжелого течения заболевания (как правило, эта группа ВИЧ-инфицированных пациентов, которые не получают АРТ потому, что у них не диагностирована ВИЧ-инфекция, либо потому, что они испытывают препятствия или затруднения для получения и/или соблюдения режима эффективной терапии (низкая приверженность к лечению и диспансерному наблюдению, употребление психоактивных веществ и др.).

-Лечение сопутствующих заболеваний проводится в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по диагностированным заболеваниям.

##### 7.3.5. Показания к госпитализации у пациентов с сочетанным течением COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

**Госпитализация рекомендуется** пациентам с

-устойчивой к жаропонижающим препаратам лихорадкой с температурой выше 38 градусов более 5 дней,

-частота дыхания больше 23 в минуту (одышка),

-снижение уровня сатурации менее 95%

- пациенты из группы риска (сахарный диабет, ожирение, - - хронические заболевания легких, онкологические заболевания, иммунодефицит, цирроз печени, гипертоническая болезнь, возраст более 65 лет).  ([Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2020г. № 459н](http://base.garant.ru/74172181/)).

##### 7.3.6 Профилактика COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

-Неспецифическая профилактика:

**Мероприятия в отношения источника инфекции:**

-изоляция и лечение больных;

-использование масок, которые должны меняться каждые 2 часа.

**Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции**:

-мытье рук,

-использование медицинских масок и перчаток,

-использование спецодежды для медработников,

-проведение дезинфекционных мероприятий,

-обеспечение обеззараживания воздуха, утилизация отходов класса В.

**Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент:**

- элиминационная терапия в виде орошения слизистой оболочки полости носа растворами хлоргексидина, мирамистина и др.,

-использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;

-для медикаментозной профилактики рекомендуется интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа.

##### 7. 3.7   Реабилитация после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Реабилитация пациентов после перенесенной COVID-19 и окончания курса лечения осуществляется на общих основаниях. Мероприятия по медицинской реабилитации представлены в методических рекомендациях Минздрава России «Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 (31.07.2020).

специфическая профилактика: смотри раздел Особенности Вакцинации

#### 7.4. Особенности вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов

#### Вакцинация – необходимая мера профилактики инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных взрослых.

Люди, живущие с ВИЧ, подвергаются повышенному риску широкого спектра инфекций, и поэтому вакцинация остается важной стратегией защиты для обеспечения здоровья данной уязвимой группы населения [273, 274, 275, 276].

##### Общие принципы вакцинации ВИЧ-инфицированных [277, 278]

Инактивированные (или убитые) вакцины безопасны для людей с иммуносупрессией, их можно назначать ВИЧ-инфицированным пациентам так же, как людям, не инфицированным ВИЧ.

Живые вакцины (БЦЖ, брюшнотифозная вакцина, ОПВ, вакцины против вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая, кори, эпидемического паротита, краснухи и желтой лихорадки) могут быть опасны для ВИЧ-инфицированных пациентов, поэтому их назначают только после оценки соотношения риска и пользы с учетом стадии ВИЧ-инфекции и тяжести иммуносупрессии.

Иммуноглобулины для постконтактной профилактики необходимо назначать ВИЧ-инфицированным по тем же показаниям, как и людям, не инфицированным ВИЧ.

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проводить вакцинацию пациентам в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, в том числе после достижения неопределяемой ВН ВИЧ и восстановления иммунного статуса (CD4 > *200* мкл -1) [279,280] (5С).

***Комментарий:*** *учитывая, что рекомендации по вакцинам для ВИЧ-инфицированных взрослых часто аналогичны рекомендациям для людей, не инфицированных ВИЧ, существуют важные различия, поскольку ВИЧ может влиять на эффективность и безопасность вакцин, а применение некоторых из них может сопровождаться тяжелыми побочными эффектами.*

*Рекомендуемые дозы, время введения вакцин могут отличаться в зависимости от ВИЧ-статуса, а ряд вакцин (например, живые) противопоказаны ВИЧ-инфицированным лицам с клинической манифестацией болезни и тяжелой иммуносупрессией (CD4 < 200 мкл-1).*

*Убитые вакцины можно использовать во время беременности и грудного вскармливания, если существует значительный риск инфекции или другие клинические показания. Живые вакцины противопоказаны при беременности.*

**Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, при CD4 < 200 мкл -1 (< 15%) или определяемой виремии у пациентов рассматривать возможность проведения вакцинации после начала АРТ с оценкой ее эффективности (ВН ниже уровня определения, менее 50 копий/мл, и CD4 > 200 мкл -1) [ 277, 280, 281] (1С).

***Комментарий:*** *у ВИЧ-инфицированных взрослых с тяжелым иммунодефицитом (CD4 < 200 мкл-1или* *<15%) следует отложить вакцинацию до начала АРТ и восстановления иммунного статуса, поскольку это позволит ослабить или устранить вакциноассоциированную вирусемию и потенциально улучшить иммунный ответ на вакцинацию.*

· **Рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, из-за снижение ответа на иммунизацию (более низкие показатели сероконверсии и быстрое снижение титра антител) у ЛЖВ не использовать ускоренные схемы вакцинации и при числе CD4 < 200 мкл-1 или определяемой виремии учитывать титры антител для оценки их эффективности [282, 283] (5С).

Комментарий: *по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции снижается ответ как на инактивированные, так и на живые вакцины. В связи с этим можно рассмотреть у ВИЧ-инфицированных пациентов использование более высоких доз вакцин и более частую ревакцинацию, однако даже эти меры не могут гарантировать достаточную напряженность поствакцинального иммунитета.*

**Не рекомендуется** врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, в течение первых 4 недель после вакцинации пациентов проводить определение ВН ВИЧ [280, 283, 284] (5С).

Комментарий: *после вакцинации ВИЧ-инфицированных часто наблюдается временное повышение уровня РНК ВИЧ с достижением пиковых значений через 1-3 недели. Это является результатом стимуляции клеточного иммунитета, что не имеет клинического и иммунологического значения.*

##### Рекомендации по отдельным вакцинам при иммунизации ВИЧ-инфицированных взрослых\

Живые аттенуированные вакцины

###### 7.4.1 Вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК)

**Не рекомендуется** ВИЧ-инфицированным взрослым с тяжелой иммуносупрессией

ВИЧ-инфицированным взрослым с тяжелой иммуносупрессией вакцина против КПК и другие комбинированные вакцины, содержащие противокоревую вакцину. Данные вакцины противопоказаны ВИЧ-инфицированным взрослым с тяжелой иммуносупрессией (CD4 < 200 мкл-1 или <15%) [275, 278] (1В).

**Рекомендуется** ВИЧ-инфицированным взрослым с бессимптомной или слабо выраженной иммуносупрессией

вакцину против КПК и другие комбинированные вакцины, содержащие противокоревую вакцину, рекомендуют назначать ВИЧ-инфицированным взрослым с бессимптомной или слабо выраженной иммуносупрессией в соответствии с национальным календарем вакцинации [285] (1В).

**Не рекомендуется** ВИЧ-инфицированным беременным

Вакцину против КПК не рекомендуется назначать ВИЧ-инфицированным беременным. ВИЧ-инфицированной женщине после вакцинации следует избегать беременности в течение 2 месяцев [286] (1С).

###### 7.4.2.Вакцина против вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая (вирус варицелла-зостер)

**Рекомендуется** ВИЧ-инфицированным, с отсутствием или слабо выраженной иммуносупрессией

вакцинация против ВВЗ неиммунных ВИЧ-инфицированных, с отсутствием или слабо выраженной иммуносупрессией (CD4 > 200 мкл-1)[275, 287, 288] (1В).

**Не рекомендуется** ВИЧ-инфицированным с тяжелой иммуносупрессией (CD4 < 200 мкл-1 или <15%), беременным женщинам

вакцинация против ВВЗ ВИЧ-инфицированным с тяжелой иммуносупрессией (CD4 < 200 мкл-1 или <15%), беременным женщинам [275, 283] (1В).

*Коментарии: Следует рассматривать адъювантную субъединичную вакцину для предотвращения развития опоясывающего лишая. Пациентам с ВИЧ-инфекцией не противопоказана рекомбинантная вакцина против опоясывающего лишая, но рекомендации относительно ее применения не представлены [281, 289 290] (5С)*

**Рекомендуется** членам семьи ВИЧ-инфицированного, не имеющим иммунитета против ветряной оспы

Вакцинация против ВВЗ членам семьи ВИЧ-инфицированного, не имеющим иммунитета против ветряной оспы и опоясывающего лишая, для предупреждения возможной передачи ВВЗ их ВИЧ-инфицированным близким [6] (5С).

##### Инактивированные вакцины

7.4.3 Вакцины против дифтерии, столбняка (АДС для применения у взрослых, СА)

**Рекомендуется** ВИЧ-инфицированным взрослым

ВИЧ-инфицированным взрослым, независимо от тяжести иммуносупрессии, рекомендуют вакцинацию АДС и СА с ревакцинацией каждые 10 лет. Вакцинацию проводят так же, как взрослым, не инфицированным ВИЧ [274, 276, 280, 281, 291] (1В).

· **Не рекомендуется ВИЧ-инфицированным взрослым**

Вакцина против дифтерии, коклюша, столбняка (АКДС) не применяется у ВИЧ-инфицированных взрослых,

**Комментарии:**

*Вакцина против дифтерии, коклюша, столбняка (АКДС) не применяется у ВИЧ-инфицированных взрослых но рекомендуется беременным женщинам (во 2-м или 3-м триместрах) [274, 276] (5С).*

7.4.4.Вакцина против гепатита A

• **Рекомендуется** лицам, у которых повышен риск ВГА и его осложнений, независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции.

Вакцинация против инфекции, вызванной ВГА (одна доза вакцины и ревакцинация через 6*–*12 месяцев) рекомендуется лицам, у которых повышен риск ВГА и его осложнений, независимо от наличия у них ВИЧ-инфекции и иммунодефицита [276, 277, 286, 291, 292] (1С):

***Комментарии:***

*Лица, имеющие повышенный риск ВГА и его осложнений*

*• пациенты с хроническими заболеваниями печени;*

*• МСМ;*

*• ПИН;*

*• лица с нарушениями свертывания крови;*

*• представители профессий, сопряженных с риском заражения гепатитом A (сотрудники лабораторий);*

*• лица из неэндемичных по ВГА стран, планирующие поездки в страны со средней или высокой распространенностью этой инфекции.*

7.4.5 Вакцина против вирусного гепатита B (ВГВ)

**Рекомендуется** всем ВИЧ-инфицированным при отсутствии серологических маркеров ВГВ.

Вакцинация против инфекции, вызванной ВГВ рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным при отсутствии серологических маркеров гепатита В (HВsAg) [276, 277, 281, 293] (1А).

***Комментарии***

*Вакцинация против инфекции, вызванной ВГВ рекомендуется взрослым, у которых повышен риск гепатита В, независимо от наличия ВИЧ-инфекции и иммунодефицита [278, 283] (1С):*

*• МСМ;*

*• гетеросексуалы с большим числом половых партнеров;*

*• пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем;*

*• работники коммерческого секса;*

*• половые партнеры и члены семей носителей ВГВ;*

*• ПИН;*

*• заключенные, независимо от пола;*

*• пациенты, находящиеся на гемодиализе;*

*• медицинские работники.*

**Рекомендуется**

У ВИЧ-инфицированных с отсутствием иммунодефицита (CD4 > 500 мкл-1) вакцинацию против гепатита В рекомендуется начинать со стандартной дозы (20 мкг, 0, 1 и 6 месяцы или 0, 1, 2 и 12 месяцы).

При уровне CD4-лимфоцитов 200-500 мкл-1 вакцинацию рекомендуется проводить по схеме 0, 1, 2 и 12 месяцы, 20 мкг [274, 277, 281, 294] (1С).

У ВИЧ-инфицированных с тяжелой иммуносупрессией (CD4 < 200 мкл-1 или <15%) и определяемой ВН ВИЧ вакцинация против ВГВ рекомендуется после начала АРТ и восстановления иммунного статуса [278, 283, 294] (2В).

Для ВИЧ-инфицированных, вакцинированных от ГВ, с недостаточным иммунным ответом (анти-HBs <10 МЕ/л) следует рассмотреть возможность повторной вакцинации (ревакцинации). Двойная доза (40 мкг) в 3-4 временных периодах (0, 1, 6 и 12 месяцы) может помочь улучшить показатели ответа на вакцину против ВГВ [274, 277, 278, 281,] (1В).

При неэффективности вакцинации и отсутствии HBsAg в сыворотке крови рекомендуется проводить консультирование по предупреждению заражения ВГВ и необходимо профилактическое введения ГBIg после любого вероятного контакта с HBsAg-инфицированной кровью [278, 281, 283] (5С).

7.4.6 Противогриппозная вакцина

**Рекомендуется** всем ВИЧ-инфицированным независимо от уровня CD4-лимфоцитов

Вакцинацию против гриппа рекомендуется проводить ежегодно всем ВИЧ-инфицированным независимо от уровня CD4-лимфоцитов [274, 277, 278, 281] (1А).

Вакцинацию против гриппа рекомендуется проводить инактивированными вакцинами ВИЧ-инфицированным, включая беременных женщин [277, 299, 300, 301] (1А).

***Комментарии:***

*Введение дополнительных доз противогриппозной вакцины ВИЧ-инфицированным для усиления иммунного ответа рассматривается, но рекомендации не представлены [274, 277] (5С).*

7.4.7. Вакцина против новой коронавирусной инфекции COVID-19

**Рекомендуется** всем ВИЧ-инфицированным

Вакцинацию против новой коронавирусной инфекции COVID-19рекомендуется проводить всем ВИЧ-инфицированным независимо от схемы антиретровирусной терапии, уровня иммунного статуса и вирусной нагрузки [302, 303, 304, 305] (5С).

***Комментарии***

*Использование вакцины для профилактики COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов, начинающих АРТ, рекомендуется через 4 недели от начала приема антиретровирусных препаратов [302] (5С).*

*Для ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем СД4+ менее 350 кл/мкл и вероятностью неоптимального иммунного ответа на вакцинацию, можно рекомендовать бустерную вакцинацию препаратом "Спутник Лайт" через 3 месяца после первичной вакцинации. [314]*

7.4.8.Вакцина против вируса папилломы человека

**Рекомендуется** ВИЧ-инфицированным

Вакцина против ВПЧ рекомендуется ВИЧ-инфицированным, как группе повышенного риска ВПЧ-ассоциированных новообразований, независимо от получения АРТ [277, 283, 306, 307, 308, 309] (1В).

**Не рекомендуется** ВИЧ-инфицированным беременным

Вакцина против ВПЧ не рекомендуется беременным [278] (5С).

7.4.9. Менингококковая вакцина

•Вакцинация против менингококковой инфекции рекомендуется ранее не вакцинированным ВИЧ-инфицированным взрослым с использованием конъюгированной менингококковой вакцины (2 дозы с интервалом в 1-2 месяца с ревакцинацией каждые 5 лет, если риск сохраняется). Полисахаридная вакцина не рекомендуется [274, 276, 277, 281] (1С):

•Вакцинация с использованием менингококковой вакцины рекомендуется ВИЧ-инфицированным взрослым, у которых повышен риск менингококковой инфекции [277, 278, 283] (1В):

• лицам, планирующим поездку в страны, эндемичные по менингококковой инфекции;

• пациентам с дефицитом компонентов системы комплемента и аспленией.

7.4.10. Пневмококковая вакцина

•Вакцинация с использованием пневмококковой вакцины рекомендуется ВИЧ-инфицированным взрослым в связи с повышенным риском пневмококковой инфекции и ее осложнений [274, 278, 281, 310] (1В).

• Для вакцинации всех ЛЖВ, а также для тех, кто был вакцинирован ранее 23-валентной полисахаридной вакциной (ППВ-23), рекомендуется одна доза 13-валентной конъюгированной вакцины (ПКВ-13). Рекомендации ряда стран предусматривают введение всем ЛЖВ одной дозы вакцины ППВ-23 по истечении ≥ 8 недель после ПКВ-13 [274,281, 311] (1С).

• Повторная иммунизация ППВ-23 ПКВ-13 ВИЧ-инфицированных не рекомендуется [274, 277] (1С).

7.4.11. Инактивированная полиомиелитная вакцина

• ВИЧ-инфицированным взрослым, не вакцинированным против полиомиелита, при высоком риске этой инфекции (поездки в страны, эндемичные по полиомиелиту) рекомендуется ИПВ. В связи с риском развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита ОПВ ВИЧ-инфицированным не рекомендуется [275, 278, 283] (5С).

7.4.12.Антирабическая вакцина

• Антирабическая вакцина (культуральная) рекомендуется ВИЧ-инфицированным для постконтактной профилактики бешенства и профилактики этой инфекции до возможного контакта [275, 278, 281, 283] (1С).

• Для постконтактной профилактики бешенства рекомендуется сочетание антирабической вакцины и антирабического иммуноглобулина с последующим определением титра антител. Рекомендуется введение дополнительной дозы антирабической вакцины после 4-х недель вакцинации при титре нейтрализующих антител ниже уровня 0,5 МЕ/мл (защитный титр антител > 0,5 МЕ/мл) [ 277, 278, 283] (1С).

•У ВИЧ-инфицированных с тяжелой иммуносупрессией (CD4 < 200 мкл-1 или <15%) и определяемой ВН ВИЧ рекомендуется рассмотреть возможность вакцинации до возможного контакта - тремя дозами (0, 7, 28 дней) с контролем титра антител через 14 дней [275, 281] (1С).

7.4.13.Вакцина против холеры (WC/rBs)

• У ВИЧ-инфицированных взрослых, планирующих пребывание в эндемичных регионах, сопровождающееся риском заражения холерой, рекомендуется использовать убитую (инактивированную) пероральную вакцину против холеры (WC/rBs) (2 дозы вакцины с интервалом 10*–*14 суток) [275, 277, 278, 283] (1В ).

• У ВИЧ-инфицированных не рекомендуется применять живую аттенуированную пероральную вакцину против холеры (CVD 103-HgR) из-за недостатка данных о ее безопасности [275, 278] (1В).

7.4.14. Брюшнотифозная субъединичная вакцина (Vi-полисахаридная)

• У ВИЧ-инфицированных взрослых, планирующих поездки в эндемичные по брюшному тифу страны, при контакте с носителем Salmonella typhy, рекомендуется использовать парентеральную инактивированную брюшнотифозную субъединичную вакцину (Vi-полисахаридная) [276, 278, 281, 283 312] (1В).

• Вакцинацию (1 доза) следует проводить не менее чем за 2 недели до предполагаемого контакта, с ревакцинацией каждые 3 года. Лицам с числом лимфоцитов CD4 < 200 мкл-1 возможно сокращение интервала до 2 лет [276, 277, 278, 281, 283] (1С).

•У ВИЧ-инфицированных независимо от выраженности иммунодефицита не рекомендуется применять живую аттенуированную брюшнотифозную пероральную вакцину (Тy21а) [278, 281] (5С).

7.4.15. Вакцина против клещевого энцефалита

• ВИЧ-инфицированным, планирующих посещение эндемичных по клещевому энцефалиту регионов, рекомендуется вакцинация против этой инфекции. При уровне CD4-лимфоцитов > 400 мкл-1 рекомендуется использовать схему с 3 дозами вакцины (0, 1 и 9-12 месяцы), при уровне CD4-лимфоцитов < 400 мкл-1 следует применить схему с 4 дозами вакцины (0, 1, 2 и 9-12 месяцы). Сроки ревакцинации не отличаются от сроков, рекомендованных людям, не инфицированных ВИЧ [275, 277, 278, 283] (1В).

7.4.16. Вакцина против сибирской язвы

• Вакцина против сибирской язвы рекомендуются применять у ВИЧ-инфицированных независимо от их иммунного статуса по тем же показаниям, как и людям, не инфицированным ВИЧ [277, 278] ( 1С).

7.4.17. Рекомендации по использованию иммуноглобулинов для постконтактной профилактики ВИЧ-инфицированных взрослых

**Иммуноглобулин против гепатита B (ГBIg)**

• ГВIg для пассивной иммунизации рекомендуется назначать ВИЧ-инфицированным взрослым по тем же показаниям, как и людям, не инфицированным ВИЧ. Профилактическое введение ГВIg рекомендуется после любого возможного контакта с кровью или другими биологическими жидкостями носителя HBsAg (чрескожный контакт, контакт со слизистыми или половой) [277, 281] (5С).

**Нормальный человеческий иммуноглобулин (НЧIg) для профилактики гепатита A**

• НЧIg для профилактики гепатита А рекомендуется назначать ВИЧ-инфицированным взрослым по тем же показаниям, как и людям, не инфицированным ВИЧ [277, 281, 283] (1С):

·лицам, направляющимся в районы с высокой распространенностью этой инфекции, у которых перед поездкой не прошло 4 недель после введения первой дозы вакцины;

· лицам, не вакцинированным против гепатита A, подвергшимся риску заражения этой инфекцией (НЧIg необходимо ввести не позднее 2 недель после возможного контакта);

·лицам, близко контактирующим с больным гепатитом A;

·персоналу детского учреждения при выявлении в нем случая гепатита A;

· лицам, попавшим в ситуацию, когда возможен общий источник заражения.

**Нормальный человеческий иммуноглобулин (НЧIg) для профилактики кори**

• НЧIg рекомендуется назначать ВИЧ-инфицированным взрослым для постконтактной профилактики кори независимо от вакцинации против кори в анамнезе [277, 278, 313] (1С).

• ВИЧ-инфицированным, получавшим НЧIg для профилактики кори, вакцинацию против кори рекомендуется проводить через 6 месяцев после его введения [278] (1С).

**Антирабический человеческий иммуноглобулин (АРЧIg)**

• АРЧIg для постконтактной профилактики бешенства рекомендуется назначать ВИЧ-инфицированным взрослым по тем же показаниям, как и людям, не инфицированным ВИЧ: единичные или множественные укусы или царапины с повреждением кожи, а также попадание слюны на слизистые оболочки [278, 283] (1С).

• АРЧIg для постконтактной профилактики бешенства ВИЧ-инфицированным рекомендуется назначать вместе с 1-й дозой антирабической вакцины с последующим определением титра поствакцинальных антител [277, 278, 283] (1С) .

• Введение АРЧIg не требуется вакцинированным ранее лицам, в крови которых определяются нейтрализующие антитела в титре не менее 0,5 МЕ/мл [278] (1С).

**Противостолбнячный иммуноглобулин (ПСIg)**

• ПСIg для профилактики столбняка рекомендуется назначать ВИЧ-инфицированным взрослым по тем же показаниям, как и людям, не инфицированным ВИЧ [277, 278, 283] (1В):

• обширные или загрязненные раны, если пациент получил меньше 3 доз СА;

• отсутствие сведений о вакцинации против столбняка. В этом случае рекомендуется ПСIg вводить вместе с АДС для взрослых;

• любые раны, кроме небольших и чистых, при наличии противопоказаний к введению столбнячного анатоксина;

•симптомы, указывающие на столбняк.

**Иммуноглобулин против вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая (варицелла-зостер) (ВЗIg)**

• ВЗIg для пассивной иммунизации рекомендуется ВИЧ-инфицированным взрослым после контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем для снижения риска заболевания и его осложнений [277, 278, 283] (5С).

• ВЗIg для постконтактной профилактики неиммунных ВИЧ-инфицированных, включая беременных женщин, рекомендуется назначать не позднее чем через 96 часов после контакта [278, 283] (5С).

**Список литературы**

1. El Chaer F., El Sahly H.M. Vaccination in the adult patient infected with HIV: a review of vaccine efficacy and immunogenicity. Am J Med. 2019; 132 (4): 437-446. doi: 10.1016/j.amjmed. 2018.12.011

2. [Nancy F.](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Nancy_F_-Crum_Cianflone) [Sullivan](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Eva-Sullivan) E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. [Infectious Diseases and Therapy](https://link.springer.com/journal/40121). 2017;6: 303–331. doi:[10.1007/s40121-017-0165-y](https://doi.org/10.1007/s40121-017-0165-y)

3. [Nancy F.](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Nancy_F_-Crum_Cianflone) [Sullivan](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Eva-Sullivan) E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part II. [Infectious Diseases and Therapy](https://link.springer.com/journal/40121). 2017;6: 333–361. doi: 10.1007 / s40121-017-0166-x

4. World Health Organization. Vaccine position papers. 2017.<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>.

5. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults. 2015. <http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx>

6. Ерамова И., Матич С., Мюнз М. Иммунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. 2006;12: 489-515.

7. Meher-Homji Z, Giles ML. [Vaccination in the person with newly diagnosed HIV.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113207/) J Gen Pract. 2020; 49(3): 93-98. doi: 10.31128/AJGP-10-19-5125

8. Bhatt B, Jindal H, Sk S, Malik JS, Sangwan K, [Vaccination in HIV positive adults: need to address.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581534/) J.Hum Vaccin Immunother. 2014;10(10):3011-2. doi: 10.4161/21645515.2014.971645

9. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of HIV. Version 10.0. 2019.

10. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1130-9. doi: 10.1093/cid/cit937.

11. Хоффман К., Рокштро Ю.К. ВИЧ 2014/15 www.hivbuch.de

12. AIDS.Vaccinations and hiv Information education action. AIDS. 2014.<http://www.aids.org/topics/vaccinations-and-hiv/>

13. Singh HK, Chiu YL, Wilkin T. Measles, mumps, and rubella serostatus and response to MMR vaccination among HIV-infected adults. AIDS Patient Care STDS. 2015;29:461–4.. doi: 10.1089/apc.2015.0050.

14. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O. Immunization of HIV-infected adult patients—French recommendations. Hum Vaccin Immunother. 2016;12: 2729–41. doi: 10.1080/21645515.2016.1207013

15. Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. HIV Med. 2016;17: 305–10. doi: 10.1111/hiv.12311

16. Souty C, Boos E, Turbelin C, et al. Vaccination against varicella as post-exposure prophylaxis in adults: a quantitative assessment. Vaccine. 2015;33: 446–50. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.045

17. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Shingles Prevention Study Group, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. Clin Infect Dis. 2015;60: 900–9. doi: 10.1093/cid/ciu918

18. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, ZOE-50 Study Group, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372: 2087–96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184

19. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. Ann Intern Med. 2017;166: 209–19. doi: 10.7326/M16-2936

20. Cheng A, Chang SY, Sun HY, et al. Long-term durability of responses to 2 or 3 doses of hepatitis A vaccination in HIV-positive adults on antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2017;215: 606–13. doi: 10.1093/infdis/jiw605

21. Farooq PD, Sherman KE. [Hepatitis B. Vaccination and Waning Hepatitis B Immunity in Persons Living with HIV.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468298/) Curr HIV/AIDS Rep. 2019;16(5): 395-403. doi: 10.1007/s11904-019-00461-6

22. Catherine FX, Piroth L. [Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267387/) Hum Vaccin Immunother. 2017 ;13(6): 1-10. doi: 10.1080/21645515.2016.1277844.

23. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. [Double-dose hepatitis B vaccination in people with HIV.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257020/) Lancet Infect Dis. 2015;15(11): 1245-6. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00240-6.

24. Piroth L, Launay O, Michel ML, ANRS HB EP03 CISOVAC Study Group, et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients with Isolated Anti-HBV Core Antibody: the ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. J Infect Dis. 2016;213: 1735–42. doi: 10.1093/infdis/jiw011

25. Chatkittikunwong G, Khawcharoenporn. Hepatitis B revaccination in HIV-infected vaccine non-responders: is double dosing always necessary? Int J STD AIDS. 2016;27: 850–5. doi: 10.1177/0956462415596498.

26. Nicolini LA, Magne F, Signori A, Di Biagio A. et al. [Hepatitis B Virus Vaccination in HIV: Immunogenicity and Persistence of Seroprotection up to 7 Years Following a Primary Immunization Course.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926738/) AIDS Res Hum Retroviruses. 2018; 34(11): 922-928. doi: 10.1089/AID.2017.0070.

27. Chen YC, Zhou JH, Tian JM, Li BH, Liu LH, Wei K. [Adjuvanted-influenza vaccination in patients infected with HIV: a systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567058/) Hum Vaccin Immunother. 2020;16(3):612-622. doi: 10.1080/21645515.2019.1672492

[28. Zhang W, Sun H, Atiquzzaman M, Sou J, Anis AH, Cooper C. Influenza vaccination for HIV-positive people: Systematic review and network meta-analysis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859802/)Vaccine.2018;36(28):4077-4086. doi: 0.1016/j.vaccine.2018.05.077

29. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Maternal Flu Trial (Matflu) Team, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. N Engl J Med. 2014;371:918–31.

30. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против CОVID-19. 2021.

31. Costenaro P, Minotti C, Barbieri E, et al. SARS‑CoV‑2 infection in people living with HIV: a systematic review. Rev Med Virol. 2020; 31(1):1-12. doi: 10.1002/rmv.2155.

32. Prabhu S, Poongulalib S, Kumarasamy N. Impact of COVID‑19 on people living with HIV: A review. J Virus Eradication. 2020; 6(4):00019. doi: 10.1016/j.jve.2020.100019

33. Duly K, Farraye FA, Bhat S  [COVID-19 vaccine use in immunocompromised patients: A commentary on evidence and recommendations.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455440/) .Am J Health Syst Pharm. 2021: 344. doi: 10.1093/ajhp/zxab344

[34. Lacey CJ. HPV vaccination in HIV infection.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252073/) Papillomavirus Res. 2019;8:100174. doi: 10.1016/j.pvr.2019.100174

35. Lin A, Ong KJ, Hobbelen P, et al. Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2017;64: 580–8. doi: 10.1093/cid/ciw845

36. Money DM, Moses E, Blitz S, et al. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. Vaccine. 2016;34: 4799–806. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.016

37. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2017;376: 1223–33.

38. Sadlier C, O’Dea S, Bennett K, Dunne J, Conlon N, Bergin C. Immunological efficacy of pneumococcal vaccine strategies in HIV-infected adults: a randomized clinical trial. Sci Rep. 2016;6: 32076.

39. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. J Infect Dis. 2015;212: 18–27.

40. Chang L, Lim BCW, Flaherty GT, Torresi J.J [Travel vaccination recommendations and infection risk in HIV-positive travellers](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066446/). Travel Med. 2019;26(6): taz034. doi: 10.1093/jtm/taz034

41. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD010056.

42. ФГБУ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ МЗРФ “ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРОТИВ COVID-19” Письмо МЗРФ от 30 октября 2021 г. N 30-4/И/2-17927

#### 

7.5.Коинфекция ВГС/ВИЧ (HCV/HIV)

ВИЧ и ВГС заболевания, входящие в перечень социально значимых, представляющих опасность для окружающих, заболеваний. [] С появлением в 1990-х гг. АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции, связанная с ВИЧ смертность снизилась, а ХГС стало одной из ведущих причин смертности от при ВИЧ инфекции

До применения АРТ поздние осложнения ВГС при конфекции ВИЧ\ВГС встречались не часто. В настоящее время на фоне АРТ на первый план выходят поздние осложнения ВГС. [1]

Взаимное влияние ВИЧ-инфекции и HCV

ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование поражения печени связанного с ХГС, так как способствует повышению:

-концентрации РНК ВГС в 2-8 раз

-.риска передачи ВГС половым путем от 1 до 3%

-риска передачи от матери ребенку (от 6 до 20%)

- частоты развития фиброза печени в 2-5 раз, цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и связанной с этими заболеваниями смертности [4]

Сопутствующая патология усугубляет поражение печени у ВИЧ-инфицированных, это:

-лекарственный гепатит

-ВГВ

-злоупотребление алкоголем

-употребление ПАВ

Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при снижении CD4 лимфоцитов менее 200/мкл. (исследование CASCASE) [2,3]

HCV инфекция практически не влияет на эффективность АРТ терапии, вирусологические и клинические проявления прогрессирования ВИЧ-инфекции. Однако пациенты с коинфекцией ВИЧ\ВГС имеют повышенный риск развития гепатотоксичности при назначении АРТ, а также, и других препаратов, применяемых для лечения сопутствующей патологии.

Высокий уровень CD4 клеток и низкая степень фиброза печени являются предикторами низкой частоты осложнений вследствие заболеваний печени

Лечение ХГС показано всем ВИЧ-инфицированным с ВИЧ-инфекцией (при наличии РНК ВГС) в крови

Принципы лечения ХГС и ВИЧ инфекции

Количество CD 4+ лимфоцитов (мкл-1) Принципы терапии

Менее 500 АРТ целесообразно провести до начала лечения ХГС. Только после стабилизации ВИЧ-инфекции, а также повышения уровня CD4+лимфоцитов более 200 мкл -1 и подавления РНК ВИЧ можно начать терапию ХГС

Более или равно 500 Наиболее предпочтительно начать лечение ХГС

Принципы терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией соответствуют таковым у пациентов без ВИЧ. Вместе с тем, при лечении пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГС необходимо учитывать несколько дополнительных факторов:

¬ потенциальную гепатотоксичность некоторых антиретровирусных препаратов (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ингибиторы протеазы (ИП);

¬ межлекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов с препаратами ПППД, применяемыми для лечения ХГС

* более частое развитие гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной, или антибактериальной терапии
* более частое развитие осложнений при инструментальных вмешательствах

¬ удобство применения ПППД (меньшее количество лекарственных единиц для приема, короткие курсы терапии)

Все схемы противовирусной терапии на основе препаратов с прямым противовирусным действием требуют учета межлекарственных взаимодействий. Можно использовать Ливерпульскую таблицу лекарственных взаимодействий на Интернет ресурсе – http://www.hep-druginteractions.org.

Для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-инфекция и ХГС, инфицированных ВГС Гт 1-6, в качестве терапии выбора можно рассматривать как генотип специфические, так и пангенотипные препараты прямого противовирусного действия, обладающие высокой эффективностью. Схемы терапии смотри: приложение Ж

1.Van Der Helm J, et al.; Gastroenterology, 2013;144:751–760

2. Клинические протоколы по лечению и помощи при ВИЧ\СПИДе ВОЗ 2007

3.Национальное руководство 2020

4. Adapted from: Lo Re 3rd V, et al. Ann Intern Med 2014;160:369–79.

7.6. Особенности развития, течения, лечения анемии у пациентов с

ВИЧ – инфекцией

Развитие анемии является самым частым гематологическим осложнением у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

До 95% пациентов на различных этапах течения ВИЧ-инфекции имеют сниженную концентрацию гемоглобина и числа эритроцитов [315,316]. У пациентов получающих комбинированную антиретровирусную терапию распространенность анемии составляет около 46 % [315].

Анемия развивается у 18-32 % больных с ВИЧ инфекцией без синдрома приобретенного иммунного дефицита (СПИД) и 48–85% больных со СПИДом [315, 317].

##### 7.6.1 Влияние анемии у ВИЧ-больных на прогноз, прогрессирование и тяжесть заболевания

Не смотря на широкое распространение антиретровирусной терапии развитие анемии у ВИЧ-больных остается серьезной проблемой [318].

Не зависимо от количества CD-4 и вирусной нагрузки анемия неблагоприятный прогностический фактор, увеличивающий заболеваемость, летальность и тяжесть течения ВИЧ – инфекции [315,319].

Использование антиретровирусной терапии способствует увеличению гемоглобина и числа эритроцитов [320, 321]. Наличие и тяжесть анемии у пациентов получающих АРВТ терапию ассоциируется с увеличением риска летального исхода от всех причин [322, 323, 324, 325].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией не получавших антиретровирусную терапию показано увеличение риска прогрессирования заболевания, как при железодефицитной анемии, так и при анемии хронических заболеваний [326]. У пациентов с гемоглобином менее 85 г/л показано увеличение смертности от СПИДа в 3,5 раза в сравнении с пациентами без анемии [326]. У пациентов с анемией легкой степени тяжести в сравнении с пациентами без анемии в 2,2 раза выше риск летального исхода от СПИДа [326].

Наличие анемии на 55% увеличивает риск развития ВИЧ-ассоцированных нейрокогнитивных нарушений в сравнении с пациентами без анемии [327].

Установлено что тип анемии оказывает различное влияние на вероятность развития туберкулеза у этой категории больных.

Наличие АХЗ у больных с ВИЧ-инфекцией не получавших АРВТ увеличивает вероятность развития туберкулеза в 6,6 раз в сравнении с пациентами без анемии. Риск развития туберкулеза увеличивается в 3,8 раза у пациентов с железодефицитной анемией в сравнении с контрольной группой пациентов без анемии [326].

Высокая концентрация ферритина ассоциируется с повышенным риском заболевания туберкулезом. Доказано увеличение заражения туберкулезом на 72 % у пациентов с концентрацией ферритина более 150 мкг/л в сравнении с пациентами с концентрацией ферритина менеее 150 мкг/л [328].

Риск неэффективности лечения туберкулеза увеличивается на и 95% и 54% соответственно у пациентов с концентрацией ферритина менее 30 мкг/л и более 150 мкг/л в сравнении с пациентами у которых концентрация ферритина была в пределах 30-150 мкг/л [326].

Доказано значимое увеличение концентрации гепцидина у ВИЧ-больных и туберкулезом в сравнении с пациентами только с ВИЧ-инфекцией [329].

##### 7.6.2. Патогенез анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Генез развития анемии у пациентов с ВИЧ инфекцией имеет сложный, многофакторный характер. Основной причиной снижения концентрации гемоглобина и числа эритроцитов, затрагивающей до 47% пациентов является анемия хронических заболеваний с развитием функционального дефицита железа [322, 330, 331]. Развитие железодефицитной анемии с абсолютным дефицитом железа диагностируется у 20-44% пациентов и занимает второе место как причина развития анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией [322, 332, 333, 334]. Также в качестве важных и распространенных факторов развития анемии при данной патологии считаются присоединение сопутствующей инфекции и влияние проводимой антиретровирусной терапии [335, 336, 337].

Выделяется три основных механизма развития анемии хронических заболеваний: изменения обмена железа, нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина (ЭПО).

Активация иммунной системы у больных с анемией хронических заболеваний приводит к значительным перестройкам в обмене железа, главными из которых считаются задержка железа в макрофагах и нарушение всасывания железа через двенадцатиперстную кишку. Ключевым моментом в понимании регуляции системного гомеостаза железа было открытие клеточного экспортера железа – ферропортина и, пептидного гормона гепцидина, так называемой оси гепцидин-ферропортин [338].

Цитокины оказывают существенное влияние на обмен железа при развитии анемии воспаления. Они непосредственно влияют на метаболизм железа через действие на двенадцатиперстную кишку и макрофаги. Так ФНО-α уменьшает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке через гепцидин независимый механизм. ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 или ФНО-α стимулируют поглощение железа макрофагами как через опосредованный рецептором трансферрина эндоцитоз, так и с помощью переносчика двухвалентных металлов 1 (divalent metal transporter 1 - DMT1) [339, 340, 341].

##### 7.6.3. Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза

Следующий (за нарушениями обмена железа) важнейший фактор развития анемии воспаления [342, 343]. Микробная инвазия, злокачественные новообразования и аутоиммунные расстройства активируют CD3 T-лимфоциты и макрофаги, которые секретируют цитокины – ИФН-γ из Т-клеток, ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 из моноцитов. ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-1 обладают про-апоптотическими эффектами в отношении клеток-предшественников эритропоэза - эритроидных бурстобразующих (BFU-е) и колониеобразующих единиц (КОЕ). Кроме того, эти же цитокины вызывают снижение экспрессии рецептора к эритропоэтину, а также нарушают синтез эритропоэтина, тем самым ингибируя его активность. Эти процессы, происходящие на фоне ограниченной доступности железа для эритропоэза, приводят к ингибиции пролиферации эритроидных предшественников. Предполагается что ИЛ-6 является наиболее важным цитокином, опосредующим патогенез анемии воспаления, ИЛ-6 мощный ингибитор ФНО-α и индуктор транскрипции ферритина, что приводит к удержанию и хранению железа в пределах ретикуло-эндотелиальных клеток. ИЛ-6 также ингибирует эритропоэз через другие пути, не участвующие в ингибировании абсорбции и усвоения железа. Он подавляет экспрессию гена SLC4a1 в поздних эритроидных предшественниках и тем самым уменьшает синтез гемоглобина. Кроме того, ИЛ-6, также как интерлейкин-22 и активин В увеличивают экспрессию гепцидина [342, 343].

##### 7.6.4. Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина (ЭПО)

Третий фактор развития анемии хронических болезней. В большом числе обсервационных исследований показан неадекватно низкий уровень эндогенного эритропоэтина к степени анемии у больных анемией воспаления. Такие результаты с одной стороны могут объясняться ингибирующим действием ИНФ-γ, ИЛ-1 на стимулируемый гипоксией синтез ЭПО. С другой стороны, цитокины, бактериальные полисахариды индуцируют образование оксида азота и свободных радикалов кислорода, которые повреждают ЭПО-синтезирующие эпителиальные клетки почек и также уменьшают синтез эритропоэтина [344].

##### 7.6.5. Результаты исследований анемии хронических заболеваний у ВИЧ-больных

У пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами без ВИЧ инфекции выявлена более высокая концентрация ИЛ-6 [329]. У пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией получавших АРВТ и наличием АХЗ концентрация ИЛ-6 значительно больше в сравнении с пациентами без АХЗ [345,346]. Показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора развития АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией [345,346]. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови ассоциируется с тяжестью АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [347]. Применение АРВТ приводит к значительному уменьшению заболеваемости и летальности среди пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией. На этом фоне точный механизм влияния АРВТ на маркеры воспаления не до конца понятен [348]. Эти результаты в целом согласуются с влиянием ИЛ-6 на патогенез АХЗ при другой патологии [345,346].

У ВИЧ-больных высокая концентрация гепцидина ассоциируется с более низкой концентрацией гемоглобина [349]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом доказана взаимосвязь между концентрацией гепцидина и тяжестью АХЗ [347]. Показана более высокая концентрация гепцидина у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции [329]. Установлено, что низкая концентрация СD4-клеток (менее 350 клеток/мкл) является фактором риска развития АХЗ у ВИЧ-больных, получавших АРВТ [350].

У каждого пациента с ВИЧ-инфекцией важно уточнение причины ее развития. Это особенно актуально в связи с тем, что ЖДА и АХЗ имеют не только совершенно разные причины развития, но и подходы к лечению. Установлено что АХЗ занимает первое место как причина снижения концентрации гемоглобина и числа эритроцитов у этой категории больных. Механизмы развития АХЗ у ВИЧ-больных в целом схожи с АХЗ при другой терапевтической патологии. Наибольшее значение в развитии АХЗ у этой категории больных отдается влиянию ИЛ-6 и гепцидина. В связи с различными механизмами развития анемии при данной инфекционной патологии актуальной остается проведение грамотной дифференциальной диагностики для уточнения ведущей причины анемии у каждого конкретного больного.

##### 7.6.6. Дифференциальная диагностика анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных ВИЧ – инфекцией

Анемия - это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и в большинстве случаев эритроцитов в единице объема периферической крови вследствие нарушения образования эритроцитов или их повышенного расхода [351].

Для верификации анемии принято использовать критерии, предложенные экспертами ВОЗ (у мужчин число эритроцитов <4 млн/мкл, гемоглобин <130 г/л, гематокрит <39%, у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, гемоглобин <120 г/л, гематокрит <36%) [351].

Сутью диагностики анемии у пациента с ВИЧ-инфекцией практически в каждом случае является проведение дифференциальной диагностики между анемией хронического заболевания и железодефицитной анемией или сочетанием с ЖДА.

Диагностика АХЗ, а также ее дифференциальная диагностика с железодефицитной анемией основывается на исследовании параметров обмена железа, а также биохимических и клинических признаков воспаления [351]. При проведении диагностического поиска направленного на уточнение генеза анемии у пациентов с ВИЧ инфекцией всегда необходимо помнить о дополнительных факторах, которые также могут приводить у уменьшению гемоглобина и числа эритроцитов (таблица 11).

Таблица 11

**Факторы, влияющие на концентрацию гемоглобина у пациентов с анемией у больных с ВИЧ-инфекцией**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Специфические факторы | Механизм влияния на анемию воспаления |
| Кровотечения | Менструация, желудочно-кишечные кровотечения, потеря крови при повторных заборах крови | Развитие абсолютного дефицита железа |
| Гемолиз | При аутоимунных заболеваниях    При инфекционных заболеваниях        При злокачественных новообразованиях | Обусловленный действием иммуноглобулинов или компонентами комплемента  Плазмодий – или бабезий – обусловленный гемолиз. Стимуляция эритрофагоцитоза. Гемолиз, ассоциированный с вирусной инфекцией (EBV, CMV)  Обусловленный действием иммуноглобулинов или компонентами комплемента |
| Дефицит витаминов | Кобаламин (витамин В12)  Фолиевая кислота  Витамин D | Нарушение эритропоэза, гемолиз  Нарушение эритропоэза, гемолиз  Стимуляция синтеза гепцидина, задержка железа |
| Почечная дисфункция | Уменьшение экскреции гепцидина    Уменьшение синтеза эритропоэтина  Действие уремических токсинов | Задержка железа и нарушение усвоения пищи  Нарушение созревания эритроцитов  Нарушение дифференцировки эритроидных предшественников |
| Гормоны | Эстрогены/тестостерон  Тиреоидные гормоны | Регуляция синтеза гепцидина  Уменьшение пролиферации эритроидных предшественников |
| Действие лекарств | Цитотоксическая химиотерапия (включая больных ревматологического и нефрологического профиля)  Нестероидные противовоспалительные препараты  Антиагрегентная терапия  Ингибиторы АПФ, ингибиторы протонной помпы, нейролептики  Гепарины    Радиотерапия | Нарушение пролиферации и апоптоз эритроидных предшественников      Субклинические кровотечения    Субклинические кровотечения  Нарушение пролиферации эритроидных предшественников  Уменьшение синтеза гепцидина, субклинические кровотечения  Повреждение эритроидных предшественников |
| Генетический полиморфизм | Трансферрин, TMPRSS6, переносчик двухвалентных металлов – 1  Гепцидин | Нарушение всасывания железа    Улучшение или уменьшение переноса железа из энтероцитов и макрофагов |
| Особенности диеты | Низкое содержание гемового железа | Уменьшение биодоступности и усвоения пищевого железа |
| Ожирение | Увеличение концентрации гепцидина | Клеточное или диетическое удержание железа |
| Гематологические злокачественные образования | Миелодиспластический синдром, лимфомы | Дизеритропоэз, воспаление костного мозга и воспаление |
| Инфекция | Helicobacter pylori    Парвовирус B19, CMV, EBV, ВИЧ, гепатит С    Лейшманиоз, плазмодиум | Уменьшение поступления железа с едой  Панцитопения, нарушение пролиферации эритроцитов,  Гемолиз  Инфильтрация костного мозга |
| Возрастные факторы | Хронический воспалительный статус на фоне основе хронического заболевания, почечной недостаточности, дефицита витаминов, субклинической миелодисплазии | Дизеритропоэз, гепцидин-опосредованная задержка железа, уменьшение активности эритропоэтина |

Для дифференциальной диагностики АХЗ от ЖДА **рекомендуется** использовать как клинический анализ крови, так и биохимические параметры. При исследовании клинического анализа крови для больных с анемией воспаления в отличии от ЖДА характерен нормоцитоз и нормохромия.

В качестве наиболее доступных в клинической практике биохимических параметров для дифференциальной диагностики этих двух анемий, а также их сочетания возможно использование критериев, предложенных Van Santen and Worwood, 2011г. [352,353]:

- диагноз анемии воспаления устанавливался при КНТ > 16 %, ферритин более > 100 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) > 10 мг/л;

- диагноз ЖДА устанавливался при КНТ < 16 %, ферритин более < 30 нг/мл, СРБ < 10 мг/л;

- диагноз сочетания анемии воспаления+ЖДА устанавливался при КНТ < 16 %, ферритин более < 100 нг/мл, СРБ≥10 мг/л;

В таблице 12 представлены основные лабораторные параметры для дифференциальной диагностики анемии воспаления, ЖДА и их сочетания.

**Таблица 12**

**Лабораторные параметры и их значения для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и их сочетания**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Анемия Показатель** | **Референсные значения** | **АХЗ** | **ЖДА** | **АХЗ+ЖДА** |
| **Железо** | Женщины: 4–24 мкмоль/л  Мужчины: 6–30 мкмоль/л | уменьшено | уменьшено | уменьшено |
| **Трансферрин** | 200–360 мг/дл  (~2.3–4.4 мкмоль/л) | Уменьшен или в норме | Увеличен | Уменьшен |
| **Коэффициент насыщения трансферрина** | 16–45% | Уменьшено | Уменьшено | Уменьшено |
| **Ферритин** | Женщины: 10–150 нг/мл (~22–337 пмоль/л)  Мужчины: 18–360 нг/мл (~40–808 пмоль/л) | Нормальный или повышен | Уменьшен | Уменьшен или  в норме |
| **Растворимый рецептор трансферрина** | 0.8–3.3 mg/l | Нормальный | Повышенный | Нормальный  или повышенный |
| **Отношение рецептора трансферрина к логарифму ферритина** | нет | Низкий (<1) | Высокий (>2) | Высокий (>2) |
| **Уровень цитокинов**  **(ИЛ-6)** | <10 μg/l | Повышен | Нормальный | Повышен |
| **Гепцидин** | нет | Повышен | Уменьшен | Разный |

##### 7.6.7. Лечение анемии у ВИЧ-больных

В настоящее время для коррекции анемии при различных состояниях используются три терапевтические стратегии:

1. Гемотрансфузии

2. Эритропоэз-стимулирующие агенты (эритропоэтины)

3. Препараты железа

В таблице 13 представлены дозировки и кратность введения стимуляторов эритропоэза [357] которые используются для коррекции анемии хронических заболеваний при терапевтической патологии и при злокачественных новообразованиях. В связи со схожими механизмами развития анемии представляется возможным использование стимуляторов эритропоэза и у больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 13

**Стимуляторы эритропоэза, их дозировка, кратность введения для коррекции анемии хронических заболеваний**

|  |  |
| --- | --- |
| Стимулятор эритропоэза | Дозировка и кратность введения |
| Эпоэтин альфа | 450 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю или 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю |
| Эпоэтин бета | 450 МЕ/кг вводят один раз в неделю или делят на 3–7 раз в неделю |
| Эпоэтин тета | 20 000 МЕ подкожно раз в неделю, независимо от массы тела, доза может быть удвоена через 4 недели, если гемоглобин не увеличился минимум на 10 г/л |
| Эпоэтин зета | 450 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю или 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю |
| Дарбэпоэтин альфа | 500 мкг (6,75 мкг/кг) подкожно один раз каждые 3 нед или 2,25 мкг/кг подкожно один раз в неделю |

В таблице 14 представлены дозировки и кратность введения препаратов железа [357] которые используются для коррекции анемии хронических заболеваний при терапевтической патологии и при злокачественных новообразованиях. В связи со схожими механизмами развития анемии представляется возможным использование препаратов железа в тех же режимах дозирования и у больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 14

Одобренные внутривенные препараты железа и их дозировка для коррекции анемии у больных со злокачественными новообразованиями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат железа | Максимальная разовая дозировка | Минимальное время инфузии | Частота введения |
| Глюконат железа | 125 мг железа | 60 минут | До достижения 1 г железа |
| Сахарат железа | 200–500 мг железа | 30–210 минут | До достижения 1 г железа |
| Декстран железа1 | 100–2000 мг | 240–360 минут | Однократно или до достижения 1–2 г. железа |
| Железа изомальтозат | 20 мг/кг массы тела (до 1000 мг) | 15 минут | Однократно или до достижения 1–2 г железа |
| Железа карбоксимальтозат | 20 мг/кг массы тела (до 1000 мг) | 15 минут | Однократно |

с учетом данных о патогенезе АХЗ, а также подходах к ее лечению при другой патологии предлагается Алгоритм коррекции анемии у больных ВИЧ-инфекцией [357]. Рисунок 2

#### 7.7 ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Тромбоцитопения может сопровождать широкий спектр клинических состояний, что в целом объясняется высокой лабильностью гомеостаза, приводящее к количественным и качественным изменениям тромбоцитов. Особую группу триггеров снижения тромбоцитов в крови составляют вирусные инфекции, в частности ВИЧ-инфекция.

Тромбоцитопения наблюдается у 10-50% пациентов с ВИЧ как при инфицировании, так и в процессе развития заболевания [358].

У пациентов, не находящихся на АРТ, частота тромбоцитопении примерно в 10 раз (64,6% против 6,9%) превышает таковую у получающих антиретровирусное лечение [359]. Более глубокая тромбоцитопения определяется у больных, чей количественный статус CD4 лимфоцитов ниже 200 клеток/мл, у пациентов старше 45 лет, а также и пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями [360]. Наличие тромбоцитопении является неблагоприятным предиктором более быстрой прогрессии в СПИД, а также затрудняет часто назначение необходимой АРТ, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями гепатитами В и С [361].

Выделяют различные механизмы, играющие роль в патогенезе тромбоцитопении при ВИЧ. Их делят на две группы: иммунные и неиммунные. К первой группе относятся: прямое цитотоксическое воздействие ВИЧ на мегакариоциты и другие клетки костного мозга; лизис тромбоцитов вследствие воздействия иммунных комплексов; наличие антитромбоцитарных антител. К неиммунным механизмам можно отнести частое наличие оппортунистических инфекций с антитромбоцитарным потенциалом, а также побочные для тромбопоэза эффекты лекарственным препаратов, применяемых при терапии ВИЧ. Тромбоцитопения может выступать как вторичный синдром в связи с ассоциированной с ВИЧ отдельной инфекцией, гиперспленизмом, лимфомой и миелосупрессивным эффектом медикаментов, применяемых при терапии данных лимфом. Рассмотрим иммунные и неиммунные механизмы подробнее по отдельности [362].

##### 7.7.1 Воздействие ВИЧ на гемопоэз.

Обнаружено, что клетки предшественники в костном мозге экспрессируют CD4, а также такие ко-рецепторы, как CXCR4 и CCR5, играющие ключевую роль в фузии клетки-хозяина и ВИЧ. Одним из результатов инфицирования мегакариоцита становится снижение экспрессии клеткой c-MPL, являющегося рецептором к тромбопоэтину. В целом, первичное поражение гемопоэза как причина тромбоцитопении более характерно для поздних стадий ВИЧ-инфекции и рассматривается как неприоритетный механизм развития цитопении.(ссылка)

Приоритетная роль в ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении отводится деструкции тромбоцитов иммунными комплексами, наличие перекрестной реактивности, а также наличию непосредственно антитромбоцитарных антител [363].

##### 7.7.2 Перекрестная реактивность антител.

Субстратом перекрестной реактивности анти-ВИЧ антител является структурное сходство между вирусными и тромбоцитарными антигенами. Из установленных поверхностных антигенов на тромбоцитах и ВИЧ перекрёстную реактивность демонстрируют следующие соответственно: GP Ib/IX и gp160, GPIIb/IIIa и gp120, GPIIIa и gp41, GPIIIa a49-66 и nef и т.д. Как видно, довольно у широкого перечня тромбоцитарных рецепторов выявляется структурная схожесть с вирусными белками, что предрасполагает к частой перекрёстной реактивности. Часть тромбоцитов, атакованных данными антителами подвергаются апоптозу, а часть утилизируется ретикулоэндотелиальной системой селезёнки [364].

##### 7.7.3 Воздействие иммунных комплексов

На основании изучения концентрации тромбопоэтина в крови у пациентов с ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопенией выявлено, что данный показатель может служить маркером механизма развития самой тромбоцитопении. Так, высокий уровень ТПО подразумевает уже имеющуюся максимальную стимуляцию костного мозга, что указывает на ожидаемую большую эффективность терапии ВВИГ и агонистом рецепторов к ТПО. Напротив, низкая концентрациия ТПО в крови при нормальных мегакариоцитах подразумевает повышенную деструкцию тромбоцитов, а значит предполагает приоритетность использования блокаторов Fc-рецепторов.

Механизмы развития тробоцитопении при ВИЧ могут различаться в зависимости от специфической группы, к которой относится пациент. Например, у пациентов с гемофилией, инфицированных ВИЧ при заместительной терапии, более вероятно развитие тромбоцитопении вследствие выработки специфических антитромбоцитарных антител, у инфицированных половым путем (в оригинальном исследовании – гомосексуальные мужчины) предполагается снижение тромбоцитов, индуцированное воздействием иммунных комплексов, а у парентеральных потребителей наркотических средств в немедицинских целях предполагается одновременное влияние обоих указанных выше механизмов [365].

**Другие механизмы**

Заметное снижение количества тромбоцитов также было описано как следствие тромботической микроангиопатии, которая является относительно редким состоянием, встречающееся при оппортунистических инфекциях и при противоопухолевом лечении у ВИЧ-положительных пациентов.

Последний фактор может также иметь прямое миелосупрессивный эффект и тем самым приводить к цитопении.

Коинфицирование вирусами гепатита С и В может выступать дополнительным фактором тромбоцитопении в силу нарушения синтетической функции печени, в частности способности обеспечивать оптимальную выработку тромбопоэтина для поддержания тромбоцитарного гомеостаза. Другими причинами тромбоцитопении при поражении печени могут выступать секвестрации в селезенке, подавление гемопоэза в костном мозге и отрицательный эффект терапии на основе интерферона.

Роль инфицирования данными вирусами подтверждается большей частотой тромбоцитопении у ВИЧ положительных пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом в сравнении с пациентами с ВИЧ, но без гепатита.

Также цитопенический потенциал относительно тромбоцитов отмечается у часто применяемого при ВИЧ ко-тримоксазола, особенно при наличии токсического гепатита, компроментирующего тромбопоэтинсинтезирующую функцию печени.

Диагностика тромбоцитопении

Диагноз ТП устанавливается при снижении уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови менее 100 тыс/мкл. в двух анализах крови.

**Таблица №15 Критерии диагностики тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Номер* | *Синдром* | *Иммунная тромбоцитопения* | *Не иммунная тромбоцитопения* |
| *1.* | *Изолированная тромбоцитопения как минимум в 2-х анализах* | *+* | *+* |
| *2.* | *Изменение морфологии тромбоцитов* | *+/-* | *+* |
| *3.* | *Отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов* | *+* | *-* |
| *4.* | *Повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме* | *+* | *+/-* |
| *5.* | *Нормальные размеры селезенки* | *+* | *+/-* |
| *6.* | *Наличие антитромбоцитарных антител в высоком титре* | *+* | *-* |
| *7.* | *Высокая вирусная (ВИЧ) нагрузка, определяемая методом ПСR* | *-* | *+/-* |
| *8.* | *Выявление высокого титра антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа крови (ИФА).* | *-* | *+/-* |
| *9.* | *Изменение уровня функциональных проб печени (АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы, ЛДГ)* | *-/+* | *+/-* |
| *10.* | *Употребление наркотических препаратов* | *-/+* | ***+/-*** |

+ обязательно имеется, - отсутствует, +/-часто, -/+редко

**Критерии диагностики иммунной тромбоцитопении:**

изолированная тромбоцитопения менее 100,0 • 109/л в двух • анализах крови;

• визуальная оценка количества и морфологии тромбоцитов;

• определение повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;

• нормальные размеры селезенки при УЗИ;

• отсутствие высокой вирусной нагрузки при выполнении анализа крови на ВИЧ

•отсутствие высокого титра антител к ВИЧ при выполнении анализа крови методом ИФА

•определение антитромбоцитарных антител в высоком титре.

Для диагностики ИТП необходимо проведение полного комплексного

обследования.

**Методы обследования разделяются на две группы: основные и потенциально информативные (табл. 16).**

Таблица 16. **План обследования пациентов**

|  |  |
| --- | --- |
| *Основные методы обследования* | *Потенциально информативные* |
| Клинический анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов по мазку | Гистологическое исследование костного мозга |
| Цитологическое исследование костного мозга | Функциональные пробы почек |
| Функциональные пробы печени | АТ к группе герпес-вирусов, ЦМВ, ЭБВ |
| Маркеры гепатита В, С | Прямая проба Кумбса |
| Определение вирусной нагрузки ВИЧ методом ПЦР | УЗИ органов брюшной полости |
| Определение антител к ВИЧ методом ИФА | КТ органов грудной клетки |
| Антитромбоцитарные антитела | Маркеры тромбофилии |
|  | Коагулограмма |

Классификация тромбоцитопении подразделяется по характеру и выраженности геморрагического синдрома, по длительности заболевания. Основные параметры классификаций, представленных в таблицах №17,18, аналогичны таковым при иммунной тромбоцитопении у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Таблица №17.

**Классификация тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции относительно длительности**

|  |  |
| --- | --- |
| Впервые диагностированная | В течение 3 месяцев после постановки диагноза |
| Персистирующая | В течение от 3 до 12 месяцев после постановки диагноза |
| Хроническая | Длительность более 12 месяцев |

Таблица №18

**Классификация тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции по характеру и выраженности геморрагического синдром**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Степень | Выраженность кровопотери | Пример |
| 0 | Нет геморрагий |  |
| 1 | Петехии и экхимозы (единичные) | Петехии. Кровоизлияния на слизистых оболочках, кровоизлияния в склеры без нарушения зрения |
| 2 | Незначительная кровопотеря | Мелена, рвота с кровью, гематурия, кровохарканье |
| 3 | Выраженная потеря крови | Любое кровотечение, требующее переливания крови или кровозаменителей |
| 4 | Тяжелая кровопотеря | Кровоизлияния в головной мозг, сетчатку глаза |

1. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ)

• 0-й степени – отсутствие геморрагического синдрома;

– – –

• 2-й степени – незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);

• 3-й степени – выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);

• 4-й степени – тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

По современной терминологии (с 2009 г.) к тяжелой ИТП относят случаи, сопровождавшиеся симптомами кровотечения в дебюте заболевания, потребовавшие инициации терапии, или случаи возобновления кровотечений с потребностью в дополнительных терапевтических пособиях разными препаратами, повышающими число тромбоцитов, или в увеличении дозировки используемых лекарственных средств.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА:

В основном это спонтанный или посттравматический кожный геморрагический синдром (единичная или генерализованная петехиальная сыпь и экхимозы), петехии и экхимозы на слизистых, носовые и десневые кровотечения, мено- и метроррагии, реже - желудочно-кишечные кровотечения и гематурия. Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний не превышает 0,5%. Тяжелый геморрагический синдром, развивающийся при количестве тромбоцитов более 30,0 • 109/л, требует поиска дополнительных причин кровоточивости (коагулопатия, патология сосудов)

**Терапия**

Тромбоцитопения требует, при наличии геморрагического синдрома активного вмешательства

Таблица №19

**Связь количества тромбоцитов с клиническими проявлениями**

|  |  |
| --- | --- |
| **Количество тромбоцитов** | **Значение** |
| ≥100х109/л | Полностью обеспечивает гемостаз. Позволяет проводить оперативные вмешательства и родоразрешение без риска кровотечений |
| >50х109/л | Безопасная концентрация тромбоцитов. Отсутствие спонтанного геморрагического синдрома. При появлении признаков кровоточивости при данном количестве тромбоцитов следует искать дополнительные провоцирующие факторы или учитывать наличие сосудистой патологии у пациентов преклонного возраста |
| 30-50х109/л | Терапия проводится только при наличии геморрагического синдрома |
| <10х109/л | Критический для развития опасных для жизни геморрагический проявлений уровень тромбоцитов. Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от степени клинических проявлений геморрагий |

Факторы, учитываемые в процессе принятия решения о лечении ИТП [362]

• Наличие активных кровотечений

• Количество тромбоцитов

• Возраст пациента

• Коморбидность

• Образ жизни пациентка и связанный с ним риск кровотечений

• Наличие дополнительных факторов кровотечений (например, уремия, хронических заболеваний печени)

• Предсказуемые нежелательные эффекты предлагаемого метода лечения

• Предпочтения самих пациентов

**Принципиальным отличием терапевтического подхода при ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении является приоритетность антиретровирусной терапии. Эффективность данного подхода объясняется различными механизмами влияния АРТ препаратов на тромбоцитопению, например:**

1. снижение вирусной нагрузки и как следствие уменьшение отрицательного влияния ВИЧ на гемопоэз;

2. адекватный терапевтический подход в отношении имеющейся оппортунистической инфекции, играющей роль в развитии тромбоцитопении в данной клинической ситуации, за счет восстановления иммунной компетенции;

3. положительное гемопоэтическое влияние лекарственных препаратов, входящих в АРТ, в частности зидовудина.

Зидовудин демонстрирует положительный тромбопоэтический эффект, вследствие чего является одним из препаратов выбора при ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении. Демонстрирует высокую эффективность как в нормализации показателей тромбоцитов, так и в продолжительности эффекта. Зидовудин в дозе 800-1500 мг/сутки приводит к увеличению количества тромбоцитов на 203 неделе терапии [368].

При неэффективности или недостаточной эффективности АРТ, при исключении других механизмов тромбоцитопении, а также отсутствие отшнуровки тромбоцитов в костном мозге при увеличенном количестве мегакароцитов, выявлении тромбоцит-ассоициированых антител в качестве второй линии терапии выступают стандартные для лечения ИТП препараты: глюкокортикостероиды и ВВИГ. В данном качестве могут применяться преднизон или преднизолон из расчета 0,5-1 мг/кг/сутки перорально 2-3 недели с последующей постепенной отменой в течение 3-4 недель. Альтернативная схема применения ГКС является высокодозная терапия дексаметазоном 40 мг перорально или внутривенно 1-4 дни, в сумме до 4 циклов с промежутками в 2-4 недели между циклами. При проведении данной схемы терапии нужно обязательно предварительное исключение активных оппортунистических инфекций с поражением легочной ткани, туберкулеза, предварительное исследование иммунологического статуса и вирусной нагрузки.

Учитывая иммуносупрессивный эффект ГКС, у ВИЧ-положительных пациентов рекомендуется их применение в минимальной эффективной дозе.

ВВИГ является еще одной опцией. Применяется либо по схеме 1 г/кг/сутки внутривенно в течение 1-2 дней либо 400 мг/кг/сутки внутривенно в течение 5 дней. Преимущество данного подхода заключается в отсутствии выраженного иммуносупрессивного эффекта, что чрезвычайно важно у пациентов с ВИЧ, а также быстрый терапевтический эффект. Недостатком ВВИГ является высокая стоимость.

**Агонисты ТПО-рецепторов**

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов тромбопоэтина (миметики тромбопоэтина) ромиплостим и элтромбопаг. Миметики тромбопоэтина – препараты неиммуносупрессивного действия, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецепторов к тромбопоэтина на тромбоцитах и мегакароцитах. Элтромбопаг является агонистом рецепторов, которые локализуются не только на мегакариоцитах и тромбоцитах, но и на стволовых клетках крови. Связывается с трансмембранным доменом тромбопоэтиновых рецепторов, не конкурируя с эндогенным тромбопоэтином, и обладает иммуномодулирующими свойствами посредством активации Т-регуляторных клеток [370, 371].

Ромиплостим– синтезированный белок, аналог тромбопоэтина, который регулирует производство тромбоцитов. Представляет собой Fc – пептидилированный белок (пептидное антитело), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами тромбопоэтина и индуцирующий увеличении образования тромбоцитов [372].

Элтромбопаг является агонистом ТПО-рецепторов и, согласно современным рекомендациям, препаратом второй линии терапии для пациентов с ИТП при рефрактерном течении заболевания. Аналогичную эффективность демонстрирует другой агонист ТПО-рецепторов – ромиплостим [373]

Рекомендуется применение элтромбопага 25-75 мг пероральной каждый день. Рекомендации относительно дозировки ромиплостима установлены в пределах 1-10 мкг/кг/неделю подкожно с началом терапии с минимальной дозы с необходимостью ее дальнейшего титрования в зависимости от количества тромбоцитов. (ссылка)

**Спленэктомия**

Спленэктомия является третей линией терапии у пациентов с рефрактерным течением тромбоцитопении. Эффективность данного метода оценивается в 50% [374]. Однако, как это свойственно постспленэктомированным пациентам в целом и особенно пациентам с ВИЧ, удаление селезёнки подразумевает значительное увеличение риска сепсиса после самого оперативного вмешательства и риска инфекционных осложнений вообще, в связи с чем целесообразность данного подход должна быть тщательно взвешена и выполнима только по жизненным показаниям, в случае угрожаемого жизни генерализованного геморрагического синдрома. В случае возможной временной стабилизации уровня тромбоцитов перед спленэктомией необходимо выполнить следующие вакцинации: Возможность иммунизации поливалентной пневмококковой, Hemophilus influenzae тип B и квадривалентной менингококковой полисахаридной вакциной как минимум за 2 недели до спленэктомии [375].

Учитывая наличие прямого цитотоксического действия ВИЧ на мегакариоциты, реализуемое через CXCR4 на последних, перспективным видится терапевтический подход, подразумевающий медикаментозное ингибирование указанного рецептора или уменьшение его непосредственной экспрессии на поверхности клеток

**Показания к госпитализации**

• Геморрагический синдром III-IVстепени

• Глубокая тромбоциитопения не менее 20х109/л при налиичии выраженного геморрагического синдрома в анамнезе

• Наличие отягощающих состояние бльного сопутствующих заболеваний

• Осложнения от проводимой терапии

• Несоблюдение пациентом лечебного режима в амбулаторных условиях

##### 

##### 7.8. ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОМЫ

Инфицирование ВИЧ является фактором повышения уровня заболеваемости, как онкологическими, так и онкогематологическими заболеваниями.

Риск появления лимфомы у инфицированного ВИЧ пациента в 60 раз выше по сравнению с неинфицированной популяцией. Данное преимущество сохраняется, даже на фоне АРТ.

Прекращение терапии даже на несколько месяцев, приводящее к падению CD4+ клеток и к повышению вирусной нагрузки также увеличивает риск развития лимфомы.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ), лимфома Беркитта (ЛБ) и первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) являются наиболее частыми онкогематологическими нозологическими единицами у пациентов с ВИЧ.

Распространённость лимфомы Ходжкина (ЛХ), индолентной (ИЛ) , плазмобластной лимфом (ПБЛ) и первичной выпотной лимфомы (ПВЛ) также выше у ВИЧ-положительных пациентов, однако встречается реже, чем упомянутые выше нозологии. При этом ПЛЦНС, ПВЛ и ПБЛ ассоциированы с более низким количеством СD4 клеток в момент диагноза в сравнении с другими СПИД-ассоциированными лимфомами [376,377].

С наступлением эры АРТ, частота лимфом и особенно ПБЛ значительно снизилась, однако, до сих пор лимфопролиферативные заболевания остаются одной из основных причин смертности у ВИЧ-инфицированных в развитых странах. [378] При этом пожилой возраст, развитие лимфомы на фоне АРТ, низкое количество CD4 клеток в момент установки диагноза лимфомы, высокая вирусная нагрузка, а также более агрессивная гистологическая картина являются факторами повышенной смертности среди ВИЧ-положительных пациентов с лимфомой [379-381].

**МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА**

Патогенез лимфомы на фоне ВИЧ многогранен и находится в стадии изучения. Среди факторов патогенеза можно выделяют:

1) иммуносупрессию, приводящую к снижению мониторинговой активности иммунитета в виде выявления и уничтожения клеток с измененным генотипом.

2) онкогенное действие самого ВИЧ [382]. Установлена прямая связь между изменением лимфомогенеза и уровнем вирусной нагрузки у пациентов. Прямое онкогенное действие ВИЧ предполагается через следующие механизмы: матричный белок ВИЧ p17, обнаруживаемый в герминативных центрах, кране многообразен по своей функциональной активности. В частности, посредством активации Akt-сигнального пути стимулирует пролиферацию В-клеток, а также потенциально стимулирует синтез EBV-ассоциированного LMP-1 в EBV+ B-лимфоцитах.

Tat-протеин имеет плейотропный эффект, как например: дерегуляция экспрессии гена цитидиндезаминазы, участвующей в процессе переключения экспрессии с генов иммуноглобулинов М на другие классы в В-лимфоцитах; опосредованное повреждение ДНК через RAG1-ген с последующей транслокацией MYC и дерегуляция экспрессии генов онкосупрессоров;

3) коинфекцию с другими онкогенными вирусами [383-387]. Важное место в патогенезе отводят коинфицированности вирусом Эпштейн-Барр. Учитывая доказанную онкогенность последнего, особенно в развитии лимфом, данный тандем можем играть потенциальную роль в оценке общего риска развития онкологического состояния. При этом ПЛЦНС практически всегда ассоциирована с положительным статусом EBV, а ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта положительна в 40% случаев. Вирус герпеса человека 8 типа также играет роль и очень часто ассоциирован с первичной выпотной лимфомой. Учитывая иммуносупрессию, а также потенциальное пермиссивное онкогенное действие данных вирусов при инфицированности ВИЧ, можно сделать вывод о значительной важности коинфицированности в онкогенезе;

4) дерегуляция В-лимфоцитов. ВИЧ-ассоциированное нарушение регуляции В-клеток может годами предшествовать лимфоме. Критерием данной дерегуляции в частности выступает изменение соотношения свободных легких цепей в сыворотке крови, что ассоциировано с 8-кратным риском развития НХЛ, тогда как увеличение свободных легких цепей в сыворотке, общего иммуноглобулина и изменения иммунофиксации не является предиктором опухолевого лимфомогенеза. Интерлейкины (ИЛ), включая ИЛ-10 и ИЛ-6, также увеличиваются до постановки диагноза ВИЧ-ассоциированной лимфомы;

5) генетические особенности инфицированного пациента. Гетерозиготный статус CCR5-D32 – корецептора, необходимого для проникновения в клетку ВИЧ 1 типа, обнаруживает меньший риск развития лимфомы, а мутация в факторе стромальных клеток 1 (SDF-1) наоборот является риск-повышающими фактором лимфомогенеза [388-392].

**ДИАГНОСТИКА Дифференциальная диагностика**

Диагноз лимфопролиферативного заболевания у всех пациентов верифицируется по результатам морфологического и иммуногистохимического исследований. Для проведения данных исследований используют ткани, полученные из: биопсированного лимфоузла, удаленной селезенки, экстранодальной опухолевой ткани, трепанобиоптата.

Биопсия лимфатического узла у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет не только основное диагностическое значение, но и выступает весомым фактором в дифференциальной диагностике, что может в корне изменить диагностическую картину исследуемого заболевания. Дифференциальную диагностику ЛАП до гистологического подтверждения следует проводить в первую очередь с туберкулезом. Также ЛАП при инфекциях необходимо дифференцировать с поражением лимфатических узлов при метастазах солидных опухолей.

В случае, локализации опухоли в средостении используется cor-биопсия или торакотомия. При обнаружении в брюшной полости - лапароскопия или лапаротомия. При объемном образовании центральной нервной системы (ЦНС) обязательна стереотаксическая биопсия опухоли с последующими морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Люмбальная пункция выполняется для цитологического, микробиологического исследования ликвора после консультации пациента неврологом и окулистом

При подозрении на лимфому Беркитта производится FISH-исследование на ген cMYC .

Стадирование лимфопролиферативного опухолевого процесса выполняют, основываясь на принятой для данного варианта лимфомы системы стадирования (Ann Arbor для ДВКЛ, ЛХ, плазмобластной лимфомы, S.B. Murphy для лимфомы Беркитта и т.д.).

При формулировке диагноза, кроме стандартного развернутого диагноза лимфомы, должен быть сформулирован диагноз ВИЧ-инфекции, включая указание на стадию и фазу ВИЧ-инфекции, вторичные и сопутствующие заболевания в соответствии с действующими рекомендациями по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Рекомендуется также указать последние результаты исследований количества CD4+ лимфоцитов, вирусной нагрузки, проводится ли АРТ, и если «да», то по какой схеме.

Основные варианты лимфопролиферативных заболеваний ВИЧ-ассоциированных пациентов указаны в табл №20

Таблица №20.

**Основные варианты лимфом, встречающиеся у пациентов с ВИЧ-инфекцией**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лимфома | Характеристика | Код МКБ | Классификация  (стадирование) |
| Диффузная  В-крупноклеточная лимфома | Составляет 60% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Связана с низким уровнем CD4-лимфоцитов. АРТ снижает частоту развития на ≈50%. | С83.3 | Ann Arbor |
| Лимфома Беркитта | Составляет 30% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Не зависит от уровня CD4-лимфоцитов. АРТ мало влияет на частоту развития. | С83.7 | S.B. Murphy |
| Периферическая Т-клеточная лимфома | Составляет 5% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Неблагоприятный прогноз. | С 84 | Ann Arbor |
| Плазмобластная лимфома | Системная составляет 2% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Локальное поражение полости рта составляет 2% от всех лимфом у ВИЧ. | С85 | Ann Arbor |
| Первичная лимфома серозных полостей, первичная лимфома ЦНС | Редко встречается у пациентов на фоне АРТ, составляет 1% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Значительная ассоциация с HHV-8 и ЭБВ.  Неблагоприятный прогноз. | С83.8/ C83.7 | Не стадируется |
| Лимфома Ходжкина  - Лимфоидное преобладание  - Нодулярный склероз  - Смешанно-клеточный вариант  - Лимфоидное истощение | Частота встречаемости в сравнении с другими лимфомами возрастает на фоне АРТ. Смешанно-клеточный вариант и  лимфоидное истощение часто встречаются. | С81    С81.0      С81.1      С81.2      С81.3 | Ann Arbor |

Всем пациентам с подозрением на лимфому с установленным ВИЧ-статусом необходимо определение количества СД4 лимфоцитов и актуальной вирусной нагрузки перед началом программной химиотерапии.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Клиническая картина определяется сочетанием полиорганных проблем, вызванных лимфомой, ВИЧ-инфекцией и возможной коинфекцией другими вирусными и бактериальными сопутствующими заболеваниями В большинстве случаев ВИЧ-ассоциированные лимфомы имеют экстранодальную локализацию с вовлечением желудка, кишечника, печени, полости рта, костного мозга, сердца и перикарда, легких, кожи, яичек, молочных желез, ЦНС (особенно часто это выявлялось до широкого внедрения AРT).

Первичная локализация в лимфатических узлах отмечена примерно у 1/3 больных. Одной из специфических особенностей ВИЧ-ассоциированных лимфом, является частые абсцедирующие и некротические изменения слизистых оболочек в области опухолевого очага серозных и ротовой полостях.

Биопсия опухоли желудочно-кишечного тракта, как правило, часто бывает недостаточно информативной из-за массивного некротического изъязвления, затрудняющего получения опухолевого материала.

В большинстве случаев пациенты поступают в медицинский стационар в поздней стадией заболевания: с лихорадкой и потерей массы тела (В-симптомы), массивными очагами поражения, высокой активностью лактатдегидрогеназы. Изменениями в крови и костном мозге.(см.7.6,7.7)

У большинства пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами наблюдается сочетание нескольких нозологий: туберкулеза, бактериальных, вирусных и грибковых инфекций.

**ТЕРАПИЯ**

Внедрение АРТ произвело настоящую революцию в лечении ВИЧ-инфекции: резко снизилась заболеваемость агрессивными лимфомами, включая ПЛЦНС, ПБЛ, а также саркомой Капоши. Увеличился срок до развития вторичных заболеваний. Показатели ВИЧ-инфекции — уровень CD4+ и вирусной нагрузки (ВН) — улучшались, что изменяло как общее состояние больного, так и статус иммунитета. Это позволило использовать полные дозы химиопрепаратов, достигать полные ремиссии и увеличить общую 5-летнюю выживаемость, сравнимую с таковой у неинфицированных пациентов [393].

Согласно современным рекомендациям, одновременное проведение АТ и курсов химиотерапии признано безопасным. Более того, такая тактика демонстрируете более высокие показатели полной ремиссии [394]. Однако, во избежание возможных лекарственных взаимодействий, рекомендуется дополнительная консультация клинического фармаколога. Учитывая широкий набор современных препаратов для АРТ, предпочтительным является при таковой важности воздержание от использования в схемах арт параллельно с ПХТ таких препаратов, как зидовудин, кобицистат и ритонавир.

Для лечения лимфом у ВИЧ- инфицированных пациентов используются все схемы ПХТ, применяемые у неинфицированных больных. Необходимое уточнение: у пациентов с большой опухолевой массой и/или высокой вирусной нагрузкой ПХТ начинается с проведения предфазы лечения циклофосфаном и дексаметазоном на фоне адекватной симптоматической терапии.

**Прогностическая модель оценки риска поражения ЦНС у больных с ДБККЛ [396]**

Факторы:

• Возраст>60 лет

• Уровень сывороточной ЛДГ – выше референсных значений

• Статус больного по шкале ECOG >1

• Стадия заболевания III и IV

• Экстранодальное поражение >1 локации

• Поражение почек или надпочечников

**Наличие каждого фактора оценивается в 1 балл**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Низкий риск | Средний риск | Высокий риск |
| 0-1 | 2-3 | 4-6 или наличие поражения почек или надпочечников |

Дополнительные показания к профилактике поражения ЦНС независимо от приведенной прогностической модели

• Наличие ВИЧ

• Тестикулярная лимфома

• High-grade лимфома с транслокация в гене MYC и BCL2 и/или BCL6

• Первичная кожная ДБКЛ, leg type

• Стадия IE ДББКЛ груди

**Влияние АРТ на терапию ВИЧ-ассоциированных лимфом**

Введение АРТ значительно увеличило продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных больных, уменьшилась и смертность от инфекционных сопутствующих заболеваний, поэтому агрессивные лимфомы чаще становятся первым проявлением ВИЧ. При подборе схем АРТ и программной химиотерапии (ПХТ) конкретному пациенту необходимо учитывать возможность взаимодействия антиретровирусных препаратов и препаратов, применяемых для лечения лимфом.

Вопрос о выборе конкретных схем рекомендуется решать совместно онкогематологом и инфекционистом. При этом, как правило, схема антиретровирусной терапии «подстраивается» под схему ПХТ. Принципы формирования схем АРТ (нуклеозидная основа, третий препарат) не отличаются от таковых у больных ВИЧ-инфекцией без лимфом.

**В случае необходимости могут использоваться нестандартные схемы** (см. табл. 21).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Схемы противоопухолевой терапии | Препарат АРТ совместим с учетом лекарственных взаимодействий | Препарат АРТ может потребовать тщательного мониторинга, изменения дозы препарата или времени введения (требует согласования с инфекционистами) | Препарат АРТ не совместим с учетом лекарственных взаимодействий |
| CHOP | Абакавир  Долутегравир  Ламивудин  Маравирок  Ралтегравир  Тенофовир  Эмтрицитабин | Атазанавир  Дарунавир  Диданозин  Зидовудин  Индинавир  Лопинавир  Нелфинавир  Рилпивирин  Ритонавир  Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов)  Невирапин  Фосампренавир  Фосфазид  Элсульфавирин  Этраверин  Эфавиренз |  |
| EPOCH | Абакавир  Долутегравир  Ламивудин  Маравирок  Ралтегравир  Тенофовир  Эмтрицитабин | Атазанавир  Дарунавир  Диданозин  Зидовудин  Индинавир  Лопинавир  Нелфинавир  Рилпивирин  Ритонавир  Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов)  Невирапин (вирамун, невирапин, невирпин)  Фосампренавир  Фосфазид  Элсульфавирин  Этраверин  Эфавиренз |  |
| Ритуксимаб | Абакавир  Атазанавир  Дарунавир  Диданозин  Долутегравир  Индинавир  Лопинавир  Маравирок  Невирапин  Нелфинавир  Ралтегравир  Рилпивирин  Ритонавир  Ставудин  Тенофовир  Ламивудин  Фосампренавир  Этраверин  Эмтрицитабин  Эфавиренз | Зидовудин  Фосфазид  Элсульфавирин |  |
| Бортезомиб | Абакавир  Долутегравир Ламивудин  Маравирок  Ралтегравир  Ставудин  Тенофовир  Эмтрицитабин | Атазанавир  Дарунавир  Диданозин  Зидовудин)  Индинавир  Лопинавир  Нелфинавир  Рилпивирин  Ритонавир  Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) Невирапин  Фосампренавир  Фосфазид  Элсульфавирин  Этраверин  Эфавиренз |  |
| ABVD | Абакавир  Ламивудин  Эмтрицитабин | Атазанавир  Дарунавир  Диданозин  Долутегравир  Зидовудин  Индинавир  Лопинавир  Мораверок  Нелфинавир  Ралтегравин  Рилпивирин  Ритонавир  Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) Невирапин  Тенофовир  Этраверин  Фосампренавир  Эфавиренз |  |
| BEACOPP | Абакавир  Долутегравир Ламивудин  Маравирок  Ралтегравир  Ставудин  Тенофовир  Эмтрицитабин | Атазанавир  Дарунавир  Диданозин  Зидовудин  Индинавир  Лопинавир  Нелфинавир  Рилпивирин  Ритонавир  Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) невирапин (вирамун, невирапин, невирпин)  Фосампренавир  Фосфазид  Элсульфавирин  Этраверин  Эфавиренз |  |
| DHAP | Абакавир  Атазанавир  Дарунавир  Диданозин  Долутегравир  Зидовудин  Индинавир  Лопинавир  Мораверок  Невирапин  Нелфинавир  Ралтегравир  Рилпивирин  Ритонавир  Фосампренавир  Этраверин  Эфавиренз | Ламивудин  Ставудин  Тенофовир  Эмтрицитабин |  |

Наиболее трудно подобрать АРТ при применении схемы ABVD. Подбор схемы АРТ только из препаратов, не имеющих взаимодействия с препаратами схемы лечения лимфомы, невозможно. Наличие лекарственных взаимодействий можно уточнить на сайте www.hiv-druginteraction.org .

**ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОЛОГИИ**

### 7.8.1.Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ) является агрессивной формой лимфомы, которая в том числе относится к категории СПИД –ассоциированных. Около половины (45%) всех лимфом у ВИЧ-положительных пациентов приходится именно на данный вид.

**Первичная выпотная лимфома**

Первичная выпотная лимфома (ПDЛ) - редкий тип В-клеточной лимфомы, чаще всего встречающийся у иммунокомпрометированных пациентов, таких как ВИЧ-инфицированные и пациенты на иммуносупрессивной терапии в пост-транплантационный период. Основная характеристика ПЭЛ - опухолевые выпоты в полостях тела без обнаруживаемых опухолевых масс.

**Схемы химиотерапии**:

R-EPOCH (предпочтительнее)

R Ритуксимаб 375 мг/м2 в/в в 1 день

E Этопозид 50мг/м2 в виде 96 часовой в/в инфузии

P Преднизолон 60 мг/ м2/сутки в течение 5 дней

O Винкристин 0,4 мг/м2/сутки в виде 96 часовой в/в инфузии

C Циклофосфамид, 5-ый день:

• при CD4 >200 кл/мм3 – терапия циклофосфамидом в дозировке 750 мг/ м2

• при CD4 50-200 кл/мм3 - терапия циклофосфамидом в дозировке 375 мг/ м2

• при CD4 <50 кл/мм3 - терапия циклофосфамидом в дозировке 187,5 мг/ м2

H Доксорубицин 10 мг/м2/сутки в виде 96 часовой в/в инфузии

**Профилактика поражений ЦНС**

Метотрексат 12 мг/сутки интратекально в 1 и 5 дни 3 и 5 циклы

Каждый цикл через 21 день. Суммарно 6-8 циклов.

**Рекомендации по модификации доз для СПИД-ассоциррованных лимфом кроме лимфомы Беркитта в последующие циклы:**

• При абсолютном числе нейтрофилов <500/мм3 в течение 2 непоследовательных дней c минимальным интервалом в 3 дня И/ИЛИ тромбоцитопения <25 тыс/мм3 в течение предыдущего цикла необходима редукция дозы циклофосфамида на 187 мг/ м2 в данный цикл

• При абсолютном числе нейтофилов <500/мм3 или тромбоцитопения <25 тыс/ мм3 в течение 3 или более И при отсутствии циклофосфамида в схеме ПХТ предыдущего цикла необходима редукция доз доксорубицина и этопозида на 25% от полных рекомендованных доз в течение предыдущего цикла необходима редукция дозы циклофосфамида на 187 мг/м2 в данный цикл

• При минимальном значении абсолютного числа нейтрофилов ≥500/ мм3 И минимальном количестве тромбоцитов ≥50 тыс/мм3 в течение во время предыдущего цикла необходимо увеличивать дозировку циклофосмафида на 187 мг/ м2 каждый цикл до достижения максимальной дозировки в 750 мг/м2

### Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину.

**Сопроводительная терапия:**

Филграстим 5мкг/кг п/к через 24ч после завершения курса EPOCH и до нормализации показателей лейкоцитов

ИЛИ

Пегфилграстим 6 мг п/к через 24 после завершения курса EPOCH

Флуконазол 100 мг перорально 1р/сутки

Ципрофлоксацин 500 мг перорально 2 р/день с 8 по 15 дни или до достижения АКН 1000

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день [397].

**R-CHOP**

R Ритуксимаб 375 мг/м2 в/в в 1 день

C Циклофосфамид 750 мг/м2 в/в в 250 мл 0,9% р-ра NaCl в 1 день

H Доксорубицин 50 мг/м2/сутки в 1 день

O Винкристин 1,4 мг/м2/сутки в 1 день

P Преднизолон 100 мг/сутки перорально 1-5 дни

**Профилактика поражения ЦНС**

Метотрексат 12 мг интратекально

Цитарабин 40 мг интратекально

Гидрокортизон 20 мг интратекально

**Сопроводительная терапия**

Филграстим 5мкг/кг п/с 4 по 13 день курса или до нормализации показателей лейкоцитов

ИЛИ

Пегфилграстим 6 мг п/к с 4 по 13 день курса или до нормализации показателей лейкоцитов

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:**

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину.

**Прочие рекомендации:**

• Г-КСФ показаны всем пациентам

• При наличии CD4<50 кл/мм3 показана максимализация сопроводительной терапии и тщательный контроль лабораторных показателей клинического анализа крови и активное выявление признаков инфекционного процесса [398-401]

**7.8.2.Лимфома Беркитта**

ЛБ является высокопролиферативной НХЛ, происходящей из B-клеток герминативного центра с характерными онкогенными путями. Транслокация в гене MYC, а также генетические события в пути фосфатидилинозитид-3-киназы и циклин-зависимых киназ приводят к высокой экспрессии MYC, повышенной пролиферации и росту клеток. ЛБ отличается скоростью пролиферации, индексом Ki67 95% или выше.

По сравнению с общей популяцией, в которой ЛБ составляет 1-2% НХЛ у взрослых пациентов, ЛБ у ВИЧ-положительных больных составляет 10-35% по различным литературным данным.

Данная лимфома ассоциирована с более высоким уровнем СД4 лимфоцитов в момент диагноза по сравнению с ДБККЛ.

### Схемы химиотерапии:

R+CODOX-M/R+IVAC

1 этап: R+CODOX-M

R Ритуксимаб 375 мг/м2 в/в в 0 или 1 день

C Циклофосфамид 800 мг/м2 в 500 мл 0,9% NaCl 1 и 2 дни

O Винкристин 1,4 мг/м2 в/в 1 и 8 дни

DOX Доксорубицин 50 мг/м2 1 день

M Метотрексат 3000 мг/м2 в/в в 500 мл 5% декстрозы 15-ый день

**Профилактика поражения ЦНС**

Цитарабин 50 мг интратекально 1 и 3 дни

Метотрексат 12 мг интратекально 1-ый день

Гидрокортизон 50 мг интратекально 1-ый день

**Сопроводительная терапия:**

Лейковорин:

• 200мг/м2в/в через 24 после введения метотрексата, затем

• 25 мг/м2 каждые 6 ч до снижения сывороточной концентрации метотрексата ниже 50 нмоль/л

ГМ-КСФ 7,5 мкг/кг п/к 1 р/сутки начиная с 13 дня и до повышения АКН до 1000/мкл

2 этап: R+IVAC

R Ритуксимаб 375 мг/м2 в/в в 0 или 1 день

I Ифосфамид 1500 мг/м2 в/в в 500 мл 0,9% NaCl 1 и 5 дни

V Этопозид 60 мг/м2 в/в в 500 мл 0,9% NaCl 1 и 5 дни

Ara-C Цитарабин 2000 мг/м2 в/в в 250 мл 0,9% NaCl в 1 и 2 дни

**Профилактика поражения ЦНС**

Метотрексат 12 мг/м2 интратекально 5-ый день

Сопроводительная терапия:

Уромитексан 1500 мг/м2/сутки в/в в виде 120-часовой инфузии, начиная с 1 дня (суммарная цикловая доза 7500 мг/м2)

ГМ-КСФ 7,5 мкг/кг п/к 1 р/сутки начиная с 7 дня и до повышения АКН до 1000/мкл

Суммарно 4 чередующихся цикла

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:**

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину [402-405].

**DA-EPOCH-R**

R Ритуксимаб 375 мг/м2 в/в в 0 или 1 день

E Этопозид 50мг/м2 в виде 96 часовой в/в инфузии

P Преднизолон 60 мг/сутки перорально 1-5 дни

O Винкристин 0,4 мг/м2/сутки в виде 96 часовой в/в инфузии

H Доксорубицин 10 мг/м2/сутки в виде 96 часовой в/в инфузии

**Сопроводительнаяя терапия:**

Филграстим 5мкг/кг п/к через 24ч после завершения курса EPOCH и до нормализации показателей лейкоцитов

ИЛИ

Пегфилграстим 6 мг п/к через 24 после завершения курса EPOCH

Флуконазол 100 мг перорально 1р/сутки

Ципрофлоксацин 500 мг перорально 2 р/день с 8 по 15 дни или до достижения АКН 1000

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ**:

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину [406].

**R-Hyper-CVAD/R-MA**

Цикл А (1,3,5,7 циклы)

R Ритуксимаб 375 мг/м2 в/в в 0 или 1 и 11 дни в 1 и 3 циклы. Циклы 5 и 7 проводится без введения ритуксимаба

Hyper-C Циклофосфамид 300 мг/м2 в 250 мл 0,9% NaCl 1 -2 дни

V Винкристин 2 мг в/в в 50 мл 0,9% NaCl 4 и 11 дни

A Доксорубицин 50 мг/м2 в/в 4-ый день

D Дексаметазон 40 мг в/в или перорально 1-4 дни и 11-14 дни

**Профилактика поражения ЦНС**

Метотрексат 12 мг интратекально 2-ой день

Цитарабин 70 мг интратекально 11-ый день

**Сопроводительная терапия:**

Уромитексан 600 мг/м2 в/в в виде 72-часовой инфузии, начиная с 10ого дня и за 1 час до начала введения циклофосфамида

Филграстим 10 мкг/кг п\к через 24 ч после завершения введения химиопрепаратов, однократно в день до роста показателей WBC 3 x 109/л или появления оссалгии

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день

Флуконазол 100 мг перорально 1р/сутки

Ацикловир 200 мг каждые 6 ч

Цикл Б (2,4,6,8 циклы)

R Ритуксимаб 375 мг/м2 в/в в 2 и 8 дни в 2 и 4 циклы. Циклы 6 и 8 проводится без введения ритуксимаба

M Метотрексат 1000 мг/м2 в/В в 250 мл 0,9% NaCl 1 день

A Цитарабин 3 г/м2 в 250 мл 0,9% NaCl 2-3 дни

Для пациентов >60 лет редукция дозы до 1,5 г/ м2

**Сопроводительная терапия:**

Лейковорин 50 мг в/в в 3-ий день, через 12 ч после введения метотрексата

Филграстим 10 мкг/кг п\к в 4-ый день через 24 ч после завершения введения химиопрепаратов, однократно в день до роста показателей WBC 3 x 109/л или появления оссалгии

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день

Флуконазол 100 мг перорально 1р/сутки

Ацикловир 200 мг каждые 6 ч

**Профилактика поражений ЦНС**

Метотрексат 12 мг/м2 интратекально во 2-ой день

Цитарабин 100 мг интратекально 7 день

Каждый последующий цикл не ранее 14 дней. Всего 8 переменных циклов

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:**

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину [407]

**7.8.3 Первичная лимфома ЦНС**

Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) - редкая форма экстранодальной неходжкинской лимфомы, обычно ограничивающаяся поражением головного мозга, глаз и спинномозговой жидкости без признаков системного распространения. Около 15% неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ составляет данный тип лимфомы. Прогноз в данном случае неблагоприятный – медиана выживания 2-4 месяца, однако, данный показатель выше у пациентов на фоне проведенной химиотерапии (18 месяцев).

**Основные принципы:**

• Для ВИЧ-положительных пациентов с ПЦНС, не получающих АРТ, рекомендуется ее инициация до начала терапии по поводу лимфомы.

• Даже при плохом соматическом статусе пациента и плохо контролируемом течении ВИЧ-инфекции, рекомендуется рассмотрение возможности начала терапии высокими дозами метотрексата

• Для пациентов с плохим соматическим статусом и не являющихся в связи с этим кандидатами для начала химиотерапии рекомендуется только лучевая терапия в качестве инициальной терапии

**Рекомендуемый режим:**

Монотерапия метотрексатом

Метотрексат 3000 мг/м2 в/в в виде 24-часовой инфузии 1 день

**Сопроводительная терапия:**

Лейковорин 50 мг в/в через 36 ч после завершения введения введения метотрексата

Однократный курс [408-412]

**Лучевая терапия**

В качестве лучевой терапии при ПЛЦНС рекомендуется облучение всего мозга в дозе ≥30 Гр. Данный подход предпочтительнее фокальной лучевой терапии в силу мультифокальности поражения и е инфильтративного характера. Тем не менее, лучевая терапия имеет крайне скромный куративный эффект. [413,414].

**7.8.4.Лимфома Ходжкина**

Хотя ЛХ не считается ВИЧ-индикаторным злокачественным новообразованием, тем не менее множество исследователей продемонстрировало в 5–20 раз более высокую частоту ЛХ у ВИЧ-инфицированных по сравнению с общей популяцией. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной ЛХ чаще имеют В-симптомы и поздние стадии, с поражением костного мозга, позвоночника, экстранодальное поражение.

В отличие от других ВИЧ-ассоциированных лимфом, ЛХ может возникать при умеренно сниженном иммунном статусе и обычно не связана с тяжелым иммунодефицитом. Адаптированный подход к лечению представляет собой терапию для пациентов с ЛХ, независимо от статуса ВИЧ. Пациенты с ранним благоприятным выявлением заболевания должны получить 4 цикла ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующим обсуждением применения лучевой терапии. В то время как пациенты с неблагоприятным прогнозом заболевания (высокий индекс коморбидности, большая масса опухоли) должны получить не менее 6 циклов АБВД с последующим проведением ауто-ТГСК.

Базовая линия BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) или смена терапии с ABVD на ВЕАСОРР после проведения 3-4 курса является выбором лечения для пациентов с поздней стадией: наличие экстранодального поражения, лейкемизация, поражение костей скелета.

### Схемы химиотерапии:

**ABVD (предпочтительная схема стартовой терапии)**

A Доксорубицин 25 мг/м2 в/в 1 и 15 день

B Блеомицин 10 ЕД/м2 в 100 мл 0,9% р-ра NaCl 1 и 15 день

V Винбластин 6 мг/ м2 в/В 1 и 15 день

D Дакарбазин 375 мг/м2 в/в в 500 мл 0,9% р-ра NaCl 1 и 15 день

Лечение возобновляется на 29-ый день

Сопроводительная терапия:

Дифенгидрамин 25 мг перорально единожды за 30 минут до начала ХТ

Ондансетрон 8 мг перорально единожды за 30 минту до начала ХТ

Дексаметазон 4 мг перорально

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:**

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

**BEACOPP/BEACOPP-эскалированный**

B Блеомицин 10 мг/м2 в/в, день 8

E Этопозид 100 (200) мг/м2 в/в, дни 1-3

A Доксорубицин 25 (35) мг/м2 в/в, день 1

C Циклофосфамид 650 (1250) мг/м2 в/в, день 1

O Винкристин 1,4 мг/м2 (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8

P Прокарбазин 100 мг/м2 внутрь, дни 1-7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м2 в/в, день 1)

P Преднизолон 40 мг/м2 внутрь, дни 1-14

**Сопроводительная терапия**

Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:**

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину.

Лечение возобновляется на 22 день [415].

### 7.8.5. Плазмабластическая лимфома (ПБЛ)

Была описана в 1997 году как отдельная нозология, но в настоящее время считается агрессивным подтипом ДБККЛ, не экспрессирующим CD20, но с плазмоцитарными признаками, такими как CD38, CD138, MUM1/ IRF4, PCM. Вовлечение ротовой полости, связь с ЭБВ, перестройки MYC и уровень Ki67> 80% являются общими признаками ВИЧ-ассоциированной ПБЛ. ПБЛ составляет примерно 3-12% всех связанных с ВИЧ лимфом. Из-за очень агрессивного клинического течения связана с плохим прогнозом.

Химиотерапия с CHOP или CHOP-подобными схемами показала неутешительные результаты общей выживаемости.

В настоящее время применение препаратов для множественной миеломы, такие как Бортезомиб (Бортезомиб отдельно или в сочетании с химиотерапией) или леналидомид, показали свою высокую эффективность.

Схемы химиотерапии:

**EPOCH (предпочтительный)**

E Этопозид 50мг/м2 в виде 96 часовой в/в инфузии

P Преднизолон 60 мг/ м2/сутки в течение 5 дней

O Винкристин 0,4 мг/м2/сутки в виде 96 часовой в/в инфузии

C Циклофосфамид, 5-ый день:

• при CD4 >200 кл/мм3 – терапия циклофосфамидом в дозировке 750 мг/ м2

• при CD4 50-200 кл/мм3 - терапия циклофосфамидом в дозировке 375 мг/ м2

• при CD4 <50 кл/мм3 - терапия циклофосфамидом в дозировке 187,5 мг/ м2

H Доксорубицин 10 мг/м2/сутки в виде 96 часовой в/в инфузии

**Профилактика поражений ЦНС**

Метотрексат 12 мг/сутки интратекально в 1 и 5 дни 3 и 5 циклы

Каждый цикл через 21 день. Суммарно 6-8 циклов.

**Сопроводительная терапия:**

Филграстим 5мкг/кг п/к через 24ч после завершения курса EPOCH и до нормализации показателей лейкоцитов

ИЛИ

Пегфилграстим 6 мг п/к через 24 после завершения курса EPOCH

Флуконазол 100 мг перорально 1р/сутки

Ципрофлоксацин 500 мг перорально 2 р/день с 8 по 15 дни или до достижения АКН 1000

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день [416].

Hyper-CVAD/MA

Цикл А (1,3,5,7 циклы)

Hyper-C Циклофосфамид 300 мг/м2 в 250 мл 0,9% NaCl 1 -2 дни

V Винкристин 2 мг в/в в 50 мл 0,9% NaCl 4 и 11 дни

A Доксорубицин 50 мг/м2 в/в 4-ый день

D Дексаметазон 40 мг в/в или перорально 1-4 дни и 11-14 дни

**Профилактика поражения ЦНС**

Метотрексат 12 мг интратекально 2-ой день

Цитарабин 70 мг интратекально 11-ый день

**Сопроводительная терапия:**

Уромитексан 600 мг/м2 в/в в виде 72-часовой инфузии, начиная с 10ого дня и за 1 час до начала введения циклофосфамида

Филграстим 10 мкг/кг п\к через 24 ч после завершения введения химиопрепаратов, однократно в день до роста показателей WBC 3 x 109/л или появления оссалгии

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день

Флуконазол 100 мг перорально 1р/сутки

Ацикловир 200 мг каждые 6 ч

Цикл Б (2,4,6,8 циклы)

М Метотрексат 1000 мг/м2 в/В в 250 мл 0,9% NaCl 1 день

А Цитарабин 3 г/м2 в 250 мл 0,9% NaCl 2-3 дни

Для пациентов >60 лет редукция дозы до 1,5 г/ м2

**Сопроводительная терапия:**

Лейковорин 50 мг в/в в 3-ий день, через 12 ч после введения метотрексата

Филграстим 10 мкг/кг п\к в 4-ый день через 24 ч после завершения введения химиопрепаратов, однократно в день до роста показателей WBC 3 x 109/л или появления оссалгии

Триметроприм-Сульфометоксазол 160/800 мг перорально через день

Флуконазол 100 мг перорально 1р/сутки

Ацикловир 200 мг каждые 6 ч

**Профилактика поражений ЦНС**

Метотрексат 12 мг/м2 интратекально во 2-ой день

Цитарабин 100 мг интратекально 7 день

Каждый последующий цикл не ранее 14 дней. Всего 8 переменных циклов

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:**

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину.

CODOX-M/IVAC (модифицированный)

1 этап: CODOX-M

C Циклофосфамид 800 мг/м2 в 500 мл 0,9% NaCl 1 день, затем 200мг/ м2 в/в 2-5 дни

O Винкристин 1,5 мг/м2 (максимальная доза не более 2 мг) в/в 1 и 8 дни

DOX Доксорубицин 40 мг/м2 1 день

M Метотрексат

Пациенты ≤65 лет

• 3000 мг/м2 в/в в 500 мл 5% декстрозы 10-ый день

Пациенты ≥65 лет

• 1000 мг/м2 в/в в 500 мл 5% декстрозы 10-ый день

**Профилактика поражения ЦНС**

Цитарабин 50 мг интратекально 1 и 3 дни

Метотрексат 12 мг интратекально 15-ый день

Сопроводительная терапия:

Лейковорин:

• 200мг/м2в/в через 24 после введения метотрексата, затем

• 25 мг/м2 каждые 6 ч до снижения сывороточной концентрации метотрексата ниже 50 нмоль/л

ГМ-КСФ 7,5 мкг/кг п/к 1 р/сутки начиная с 13 дня и до повышения АКН до 1000/мкл

Аллопуринол 300 мг перорально за 24 ч до начала ХТ

2 этап: IVAC

V Этопозид 60 мг/м2 в/в в 500 мл 0,9% NaCl 1-5 дни

I Ифосфамид

Пациенты ≤65 лет

• 1500 мг в/в в 500 мл 0,9% NaCl 1-5 дни

Пациенты ≥65 лет

• 1000 мг в/в в 500 мл 0,9% NaCl 1-5 дни

Ara-C Цитарабин

Пациенты ≤65 лет

• 2000 мг/м2 в/в в 250 мл 0,9% NaCl в течение 3 часов каждые 12 ч в 1 и 2 дни (суммарная цикловая доза 8000 мг/м2)

Пациенты ≥65 лет

• 1000 мг/м2 в/в в 250 мл 0,9% NaCl в течение 3 часов каждые 12 ч в 1 и 2 дни (суммарная цикловая доза 4000 мг/м2)

**Профилактика поражения ЦНС**

Метотрексат 12 мг/м2 интратекально 5-ый день

Сопроводительная терапия:

Уромитексан

Пациенты ≤65 лет

• 300 мг/м2 в смеси с ифосфамидом в/в в течение часовой инфузии 1-5 дни, затем 300 мг/м2 в/в каждые 4 ч (дважды в день) 1-5 дни

Пациенты ≥65 лет

• 200 мг/м2 в смеси с ифосфамидом в/в в течение часовой инфузии 1-5 дни, затем 200 мг/м2 в/в каждые 4 ч (дважды в день) 1-5 дни

ГМ-КСФ 7,5 мкг/кг п/к 1 р/сутки начиная с 7 дня и до повышения АКН до 1000/мкл

Лейковорин 15 мг перорально однократно в 6 день

Суммарно 4 чередующихся цикла [417].

**Рекомендации по совместимости с препаратами АРТ:**

• Учитывая увеличение гематологической токсичности, предпочтителен поиск альтернативы зидовудину.

• Учитывая увеличение риска периферической нейропатии, предпочтителен поиска альтернативы ставудину и диданозину.

### 7.8.6 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомами и ВИЧ

Лечение рецидивов и резистентных форм лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов также должно быть проведено в соответствии рекомендациями пациентам без ВИЧ. Стандартом терапии второй линии, либо раннего рецидива заболевания является циторедуктивная ПХТ с обязательным проведением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При диагностике рецидива или недостаточной эффективности первой линии терапии следует связаться с гематологическим центром, где планируется проведение ауто-ТГСК, для совместного планирования второй линии терапии, чтобы избежать перерыва между ПХТ второй линии и ауто-ТГСК. Только своевременное проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК гарантирует успех терапии рецидивов или резистентных форм лимфом при ВИЧ-инфекции.

Особенности течения Токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных Литература только к этой главе

Заболевание чаще всего возникает у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне СПИДа, при этом редко встречается у пациентов с количеством Т-лимфоцитов CD4 более 200 клеток / мкл. В то же время пациенты с числом CD4 менее 50 клеток / мкл подвергаются наибольшему риску [17, 18, 19, 20]. Среди пациентов со СПИДом наиболее частым клиническим проявлением инфекции T. gondii является очаговый энцефалит. Внемозговые локализации токсоплазмоза (например, хориоретинит, интерстициальная пневмония, миокардит и поражение органов пищеварительной системы) у больных СПИДом регистрируют в 1,5–2 % случаев. Диссеминация (по меньшей мере две локализации поражения) происходит в 11,5 % случаев.

Появление симптомов токсоплазмозного энцефалита отмечается у 6–12 % больных. Отмечается лихорадка, головные боли, возникновение в 90 % случаев разнообразной очаговой неврологической симптоматики (гемипарез, афазия, психические и некоторые другие нарушения). Иногда токсоплазмоз протекает без формирования объемных образований в головном мозге (по типу герпетического энцефалита или менингоэнцефалита). Начало токсоплазмозного энцефалита может быть постепенным, что отмечено у большинства больных, и острым, буквально «при абсолютном здоровье». Постепенное начало болезни характеризуется длительным продромальным периодом в течение нескольких недель или месяцев, повышением температуры тела до 37,5-39 С, усилением слабости, адинамией, снижением памяти. При физикальном осмотре могут быть выявлены очаговые неврологические отклонения, и при отсутствии лечения прогрессирование заболевания приводит к судорогам, ступору, коме и смерти [21, 22, 23].

ВИЧ-инфицированные пациенты с токсоплазмозным энцефалитом почти всегда являются серопозитивными в отношении антител к иммуноглобулину G (IgG) токсоплазмы. Отсутствие антител IgG делает диагноз токсоплазмоза маловероятным, но не невозможным. Антитела к иммуноглобулину M (IgM) токсоплазмы обычно отсутствуют. Количественные титры антител бесполезны для диагностики [24].

Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга обычно выявляют множественные округлые очаговые поражения в сером веществе коры или базальных ганглиях, часто с периферическим отеком и накоплением контраста по периферии [25, 26, 27]. Токсоплазмоз также может проявляться как единичное поражение головного мозга или диффузный энцефалит без признаков очаговых поражений головного мозга при визуализирующих исследованиях [28].

Нарушения спинномозговой жидкости у пациентов неспецифичны: часто наблюдаются легкий лимфоцитарный плеоцитоз и повышение уровня белка от легкой до умеренной степеней – до 2 г/л. Более чем у половины больных изменения не регистрируются [29, 30]. Обнаружение T. gondii с помощью ПЦР в спинномозговой жидкости имеет высокую специфичность (96–100%), но низкую чувствительность (50%), особенно после того, как была начата специфическая антитоксоплазменная терапия [31, 32, 33].

Таким образом диагноз устанавливается на основании сочетания клинических симптомов, патологических изменений на КТ и МРТ головного мозга и результатов лабораторных исследований (наличие антител, обнаружения возбудителя в СМЖ)

1. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev. 1998;11:267–299.
2. Murray HW, Nathans CF, Cohn ZA. Macrophages oxygen-dependent antimicrobial activity. IV. Role of endogenous scavengers of oxygen intermediates. J Exp Med. 1980;152:1610–1624.
3. Sibley LD, Weidner E, Krahenbuhl JL. Phagosome acidification blocked by intracellular Toxoplasma gondii. Nature. 1985;315:416–419.
4. Adams LB, Hibbs JB Jr, Taintor RR, et al. Microbiostatic effect of murine-activated macrophages for Toxoplasma gondii. J Immunol. 1990;144:2725–2729.
5. Pfefferkorn ER. Interferon gamma blocks the growth of Toxoplasma gondii in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. Proc Natl Acad Sci USA. 1984;81:908–912.
6. Schreiber RD, Feldman HA. Identification of the activator system for antibody to Toxoplasma as the classical complement pathway. J Infect Dis. 1980;141:366–369.]
7. Hunn JP, Feng CG, Sher A, et al. The immunity-related GTPases in mammals: a fast-evolving cell-autonomous resistance system against intracellular pathogens. Mamm Genome. 2011;22:43–54.
8. Degrandi D, Konermann C, Beuter-Gunia C, et al. Extensive characterization of IFN-induced GTPases mGBP1 to mGBP10
9. Ferguson DJ, Hutchison WM, Pettersen E. Tissue cyst rupture in mice chronically infected with Toxoplasma gondii. Parasitol Res. 1989;75:599–603.
10. Hofflin JM, Conley FK, Remington JS. Murine model of intracerebral toxoplasmosis. J Infect Dis.1987;155:550–557.
11. Hofflin JM, Remington JS. Tissue culture isolation of Toxoplasma from blood of a patient with AIDS. Arch Intern Med. 1985;145:925–926.
12. Tirard V, Niel G, Rosenheim M, et al. Diagnosis of toxoplasmosis in patients with AIDS by isolation of the parasite from the blood. N Engl J Med. 1991;324:632.
13. Remington JS. Toxoplasmosis in the adult. Bull N Y Acad Med. 1974;50:211–227.
14. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, et al. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev Infect Dis. 1987;9:754–774.
15. Remington JS, Barnett CG, Meikel M, et al. Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. Arch Intern Med. 1962;110: 744–753.
16. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004;363:1965–1976.
17. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. Lancet. Apr 9 1983;1(8328):781-784.
18. Wong B, Gold JW, Brown AE, et al. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. Ann Intern Med. Jan 1984;100(1):36-42.
19. Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. J Infect Dis. Jan 1996;173(1):91-97.
20. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. JAMA. Aug 17 1984;252(7):913-917.
21. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. Lancet. Apr 9 1983;1(8328):781-784.
22. Wong B, Gold JW, Brown AE, et al. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. Ann Intern Med. Jan 1984;100(1):36-42.]
23. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. JAMA. Aug 17 1984;252(7):913-917.
24. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of Toxoplasma gondii antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. AIDS. Nov 1996;10(13):1521-1527.
25. Kupfer MC, Zee CS, Colletti PM, Boswell WD, Rhodes R. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. Magn Reson Imaging. 1990;8(1):51-57.
26. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. Ann Intern Med. Oct 15 1995;123(8):594-598.
27. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, et al. Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. AJNR Am J Neuroradiol. Nov 1994;15(10):1885-1894.
28. Gray F, Gherardi R, Wingate E, et al. Diffuse “encephalitic” cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases. J Neurol. Jul 1989;236(5):273-277.
29. Renold C, Sugar A, Chave J-P, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Medicine (Baltimore). 1992;71:224–239.]
30. Navia BA, Petito CK, Gold JW, et al. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. Ann Neurol. 1986;19:224–238.
31. Novati R, Castagna A, Morsica G, et al. Polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii DNA in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with focal brain lesions. AIDS. Dec 1994;8(12):1691-1694.
32. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS. Jan 1997;11(1):1-17.
33. Mesquita RT, Ziegler AP, Hiramoto RM, Vidal JE, Pereira-Chioccola VL. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. J Med Microbiol. Jun 2010;59(Pt 6):641-647.
34. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. Antimicrob Agents Chemother. Jun 1998;42(6):1346-1349.
35. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. Am J Trop Med Hyg. Apr 2009;80(4):583-587.
36. Solensky R. Drug desensitization. Immunol Allergy Clin North Am. Aug 2004;24(3):425-443
37. Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. Clin Infect Dis. Apr 1995;20(4):849-853. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7795084.
38. Nguyen MT, Weiss PJ, Wallace MR. Two-day oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. AIDS. Jun 1995;9(6):573-575.
39. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for Pneumocystis Carinii pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J Infect Dis. Oct 15 2001;184(8):992-997
40. Demoly P, Messaad D, Sahla H, et al. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients. J Allergy Clin Immunol. Dec 1998;102(6 Pt 1):1033-1036. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9847446.
41. Bonfanti P, Pusterla L, Parazzini F, et al. The effectiveness of desensitization versus rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX: a randomized multicentric study. C.I.S.A.I. Group. Biomed Pharmacother. Feb 2000;54(1):45-49.
42. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One. 2009;4(5):e5575.
43. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. J Infect Dis. Aug 2000;182(2):611-615.
44. Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? AIDS. Sep 10 1999;13(13):1647-1651.
45. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. Lancet. Jun 24 2000;355(9222):2217-2218.

Криптоспоридиоз

Литература только к этому разделу

I Этиология

Криптоспоридиоз(Cryptosporidiosis)-сапронозное протозойное заболевание, вызываемое кокцидиями рода Cryptosporidium, семейства Civplosporidiae. класса Sporozoasida. подкласса Coccidiasina.

Основу иммунных реакций при криптоспоридиозе составляют реакции клеточного иммунитета, поскольку они являются наиболее эффективными при внутриклеточном типе паразитирования инфекционного агента. Лица с иммунодефицитными состояниями, у которых затронуто Т-клеточное звено (ВИЧ-инфекция, синдром сочетанного иммунодефицита, CD4+-лимфоцитопении и др.), особенно подвержены риску инфицирования криптоспоридиями.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией тяжелое течение криптоспоридиоза наблюдается при количестве CD4+- лимфоцитов в крови менее 200 кл./мл. В слизистых оболочках интраэпителиальные СD4+-лимфоциты контролируют размножение криптоспоридий, опосредуя свое действие через секрецию интерферона (Interferon, IFN) γ, который, как известно, является важным регулятором реакций как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Однако механизмы антипаразитарного действия IFN γ при криптоспоридиозе изучены недостаточно. В настоящее время предполагается два механизма действия IFN γ в отношении криптоспоридий: 1) цитокин напрямую ингибирует развитие паразита в энтероцитах за счет снижения содержания внутриклеточного железа в клетках хозяина, необходимого для жизнедеятельности возбудителя; 2) IFN γ индуцирует NF-κB (Nuclear factor kappa-lightchain-enhancer of activated B cells)-опосредованный синтез фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α, который в свою очередь предотвращает проникновение криптоспоридий в энтероциты. При воспалении стенки кишечника, сопровождающем криптоспоридиоз, доминирует NF-κB-зависимая секреция цитокинов. В свою очередь, секретируемые эпителиальными клетками цитокины и хемокины могут повышать проницаемость эпителия и изменять кишечную абсорбцию, усугубляя течение синдромов мальдигестии и мальабсорбции.

Особенности течения заболевания у ВИЧ-инфицированных

1)бессимптомное носительство

2)диарея, продолжительностью менее 2 месяцев

3)хроническая диарея более 2 месяцев

4)крайне тяжелая (молниеносная, холероподобная) диарея

У людей с различными нарушениями иммунитета, особенно у больных СПИДом, болезнь принимает хронический характер (от нескольких до нескольких лет) и сопровождается резким похуданием (слим -синдром).

Для 15% больных характерны боли в животе с локализацией в правом верхнем квандранте, тошнота, рвота, возможно желтуха, что чаще соответствует холециститу. При УЗИ выявляют увеличение и растяжение желчного пузыря

При гепатите и склерозирующем холангите развиваются лихорадка, тошнота, рвота, боли в правом подреберье. Диарея при этом может отсутствовать.

Повышается уровень билирубина, активность ЩФ и трансфераз. Поджелудочная железа поражается редко.

При поражении лёгких, чаще всего сочетающимся с поражением кишечника, paзвивается картина без характерной симптоматики (кашель, затруднение дыхания, одышка, возможна охриплость голоса). При проведении биопсии лёгкого или аутопсии на поверхности эпителия склерозированных бронхиол обнаруживают скопления криптоспоридий.

Возможен реактивный полиартрит с поражением коленных, локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов.

Поражение органов брюшной полости при криптоспоридиозе можно обнаружить. на рентгенограмме. При исследовании желудка видны деформация стенок и утолщение складок слизистой оболочки. При поражении двенадцатиперстной и тонкой кишки видны спастические сокращения кишечной стенки, резко выраженное расширение просвета, атрофия ворсинок слизистой оболочки, гиперсекреция и утолщение складок.

В лабораторных анализах специфических изменений не наблюдается.

Тяжелое течение болезни развивается при выраженном иммунодефиците (число CD4-лимфоцитов ниже 0,1х10ч/л). поэтому в анализах регистрируются изменения, свойственные его проявлениям (например, лейкопения и эритроцитопения).

В настоящее время разработаны методы выявления ооцист криптоспоридий в испражнениях. Для этого применяют методы окраски по Цилю-Нильсеиу, саф ранином по Кестеру и азур-эозином по Романовскому-Гимзе, а также методы негативного окрашивания. Применяют методы флотации или седиментации (если в материале содержится небольшое количество ооцист), при использовании соответствующих консервантов ооцисты могут быть обнаружены в нативном материале, хранящемся в холодильнике в течение 1 года.

В последнее время используют моноклональные антитела с флюоресцентной меткой, что позволяет визуализировать возбудитель с высокой специфичностью и чувствительностью. Реакцию флюоресцирующих антител. ИФА и ИБ используют в эпидемиологических исследованиях. Возможно применение молекулярных методов, в частности ПЦР

Эффективных средств этиотропной терапии нет.

В связи с длительным, хроническим и тяжёлым течением у больных СПИДом необходимо с первых дней болезни проводить комплексную терапию:

-современные противоретровирусные препараты (способствуют купированию диареи, постепенно улучшая показатели иммунитета)

-пероральная или внутривенная регидратация

-ферментные препараты

-симптоматические средства

Эффективность антибактериальной терапии не подтверждена

В исключительных случаях применяют Нитазоксанид 1г х 2 раза в сутки в течение 60 дней во время еды

При появлении упорного диарейного синдрома пациенты должны быть госпитализированы в стационар для обследования и установления диагноза. На фоне своевременной симптоматической терапии с подключением АРТ достигается хороший клинический эффект

Список литературы

1.Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание 2013. М.: ГРАНАT; 2013

2. Карташев В.В., Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Пономаренко Я.В., Малышева И.В. ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КРИПТОСПОРИДИОЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 255-255

3. Либман Г., Макадон Х.Дж. ВИЧ-инфекция. Пер. с англ. Мазус А.И., Бессараб Т.П., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 560.

4. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа; 2020

5. Gharpure R, Perez A, Miller AD, et al : Cryptosporidiosis Outbreaks—United States, 2009-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 68:568-72, 2019

**8. Патологоанатомическая диагностика**

**1. Особенности патологоанатомического вскрытия, умерших от ВИЧ-инфекции.** Тела умерших от инфекционных заболеваний или при подозрении на них подлежат обязательному вскрытию в соответствии с ФЗ-323, Приказом МЗ РФ от 6 июня 2013 г. № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий». Тактика патологоанатомического исследования принципиально соответствует общим установкам для полноценного морфологического исследования умерших от инфекций.

Наиболее важной особенностью вскрытия при инфекционных заболеваниях является проведение широкого спектра лабораторных и гистологических исследований. [220,221] (5C).

**2. Морфологическая диагностика поражений, вызванных ВИЧ-инфекцией** При макроскопическом исследовании во время вскрытия возможности диагностики самой ВИЧ-инфекции крайне ограничены.

Значительно больше информации может быть получено при гистологическом исследовании. Гистологическому исследованию подлежат все макроскопически изменённые очаги.

**3. Особенности течения и морфологической диагностики туберкулёза при ВИЧ инфекции**

Туберкулёз в настоящее время следует считать ведущим вторичным заболеванием при ВИЧ инфекции (B20.0). Туберкулёз может являться как предшествующей патологией, так вновь развиваться уже на фоне ВИЧ-инфекции. В структуре туберкулёза преобладает поражение лимфатических узлов разных групп – средостения, брюшной полости, периферических лимфоузлов. Среди поражений других органов возможны поражение почек, селезёнки, печени, надпочечников, поджелудочной и щитовидной железы, матки, яичников, яичек, придатков яичек, предстательной железы и пр.

После проведения патоморфологического исследования различные формы туберкулёза лёгких выявлялись у большинства умерших от ВИЧ, диссеминированный туберкулёз диагностирован более чем у 90% больных, причём изолированное поражение лёгких наблюдалось крайне редко.

**4. Особенности течения и морфологической диагностики пневмоцистоза при ВИЧ инфекции. В20.6**

Клинически значимые поражения у человека возбудитель пневмоцистоза *P. jirovеcii* вызывает только в условиях резко выраженного иммунодефицита, чаще у недоношенных новорожденных, пациентов с глубокими иммунодефицитами и больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях. Клиническая диагностика строится на признаках прогрессивно нарастающей на протяжении недель и месяцев тяжёлой дыхательной недостаточности в сочетании с минимальной или умеренной характерной рентгенологической картиной. Доступные методы лабораторной диагностики отсутствуют. Большое значение в клинической диагностике приобретают цитологические исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости или мокроты.

Макроскопически легкие при пневмоцистозе могут иметь характерные черты. В типичных случаях этот диагноз может быть установлен на основании необычно больших размеров неспадающихся легких «резинистой» плотности, с гладкой блестящей поверхностью разреза и отсутствия других причин развития таких изменений.

В течении пневмоцистной пневмонии выделяют 3 стадии. При микроскопическом исследовании с отечной стадии выявляются весьма характерные изменения. В острой фазе болезни на поверхности слизистой оболочки мелких бронхов обнаруживаются пневмоцисты, хорошо окрашивающиеся при PAS-реакции и, особенно, при импрегнации серебром по методу Грокотта.

Наиболее типичным является накопление пневмоцист в альвеолярных ходах и полостях альвеол. При относительно длительном течении заболевания отмечается утолщение межальвеолярных перегородок и их инфильтрация моноцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками. В ряде случаев отмечается развитие фиброзно-кистозных изменений, дистелектазы с чередованием ателектатических участков и эмфизематозно

расширенными альвеолами.

**5. Особенности течения и морфологической диагностики токсоплазмоза при ВИЧ инфекции. В20.8**

При ВИЧ-инфекции для токсоплазмоза наиболее характерны поражения головного мозга. При остром течении процесса как в нервных клетках, так и внеклеточно обнаруживаются токсоплазмы. Возникают некротические изменения при слабо выраженной экссудативной, преимущественно микроглиальной реакции. В результате поражения сосудов возможен вторичный очаговый асептический колликвационный некроз. Очаги некроза могут быть одиночными и множественными. В дальнейшем некротизированная ткань рассасывается с образованием кист.

Кроме головного мозга при токсоплазмозе могут отмечаться также поражения лимфатических узлов, печени и других органов.

**6. Особенности течения и морфологической диагностики криптококкоза при ВИЧ инфекции. В20.5**

Макроскопически криптококкоз можно заподозрить только при массивном поражении мягких мозговых оболочек, когда они несколько утолщаются и приобретают «студневидный» вид. Основное диагностическое значение в патологоанатомической практике приобретает гистологическое исследование, при котором при окраске гематоксилином-эозином определяются округлые бледно-окрашенные образования по своим размерам близкие к эритроциту. Для криптококков крайне характерно нахождение в «микрокистах» в веществе головного мозга и других органов с минимальной клеточной реакцией.

**7. Особенности течения и морфологической диагностики цитомегаловирусной инфекции при ВИЧ инфекции. В20.2**

Выявление характерным образом трансформированных клеток при гистологическом исследовании с высокой точностью говорит о репликативной форме этой инфекции. В качестве дополнительного метода диагностики может быть использована иммуногистохимическая реакция, выявляющая поражённые клетки до развития цитомегалической трансформации. Вокруг содержащих вирусные включения клеток закономерно определяется лимфогистиоцитарная и эозинофильная инфильтрация.

Цитомегалические поражения выявляются в надпочечниках, почках, лёгких, печени, головном мозге, сетчатой оболочке глаза, щитовидной железе и других органах, а также – в слизистых оболочках ЖКТ и эндотелии разных органов.

**8. Особенности течения и морфологической диагностики герпесвирусной инфекции при ВИЧ-инфекции. В20.3**

В патологоанатомической практике встречаются очаговые некротические энцефалиты. При гистологическом исследовании определяются очаговые некрозы, с различной степенью выраженности пролиферацией глии и васкулитами. Наиболее характерным является появление клеток с гиперхромными ядрами, иногда определяются чёткие внутриядерные базофильные включения.

Также встречаются афтозные поражения слизистых оболочек.

Иммуногистохимическое изучение поражений, вызванных вирусом простого герпеса, показывает наличие двух принципиальных форм – с экспрессией антигена вируса в клетках ретикулоэндотелиальной системы без поражения паренхиматозных клеток и сочетанное поражение вирусом клеток ретикулоэндотелиальной системы и паренхиматозных клеток. В последнем случае имеются отчетливые морфологические признаки герпес-вирусного поражения тканей, чаще в виде мелких «некротических узелков».

**9. Опухолевые процессы при ВИЧ-инфекции**

***А. Саркома Капоши (В21.0)*,** ассоциированная с вирусом герпеса 8 типа у молодых пациентов, является классической ВИЧ/СПИД-ассоциированной патологией. Первичная локализация на коже, а также слизистых оболочках полости рта в виде красно-коричневой сосудистой папулы или узлового образования. Возможно метастазирование в лёгкие,

лимфатические узлы, органы желудочно-кишечного тракта. Наблюдались случаи СК с первичным поражением слизистых оболочек. Различают стадии пятна, папулы и нодулярного поражения.

Для больных ВИЧ-инфекцией с развитием СК (так называемый эпидемический тип СК) характерны молодой возраст и наличие, помимо кожных элементов, висцеральных проявлений.

***Б. Лимфома головного мозга (В.21.2)*** является изолированной экстранодулярной В клеточной опухолью.

Характерно развитие генерализованных форм поражения с вовлечением в процесс всех групп лимфатических узлов и различных внутренних органов (селезёнки, печени, лёгких, кишечника и пр.). В последнее время отмечается учащение на фоне ВИЧ-инфекции и многих других опухолей, в том числе плоскоклеточного рака шейки матки, обусловленного вирусом папилломы человека.

*Рекомендации по принципам патологоанатомической диагностики ВИЧ-инфекции и формулировке патологоанатомического диагноза и шифрования) в соответствии с МКБ-10.*

**Общие принципы посмертной диагностики ВИЧ-инфекции включают в себя:**

установление ВИЧ-статуса;

диагностика иммунодефицитного состояния при вскрытии;

диагностика оппортунистических инфекций и других вторичных заболеваний при вскрытии;

согласование окончательного диагноза со специалистами центра СПИД; ЛКК (КИЛИ) в ЛПУ при расхождении диагноза.

Для оформления диагноза ВИЧ-инфекция необходимо:

учитывать клинические критерии, результаты лабораторных исследований (ИФА, ИБ, иммунограмма (данные по абсолютному и относительному количеству CD4, ВН) характеризовать морфологические проявления ВИЧ-инфекции.

При отсутствии или невозможности правильной интерпретации данных ИФА / ИБ нужно учитывать данные выявления РНК или ДНК ВИЧ.

а) состояние лимфоидной ткани – гиперплазия или лимфоидное опустошение лимфатических узлов, селезёнки

б) наличие ВИЧ-энцефалита или ВИЧ-энцефалопатии

в) потеря веса – степень истощения

г) выделение маркерных инфекций или опухолей с оценкой их роли в генезе смерти

Отсутствие признаков иммунодефицитного состояния позволяет говорить о ВИЧ-инфекции в острой или субклинической стадии, в этих случаях она чаще рассматривается как сопутствующее заболевание при наличии других заболеваний, с которыми можно связать летальный исход (вирусные гепатиты, крупозная пневмония, грипп и др.)

При формулировании диагноза и оценке случаев ВИЧ-инфекции при манифестации СПИД обязательно следует учитывать наличие наркомании, а также хронических вирусных гепатитов (как правило, В+С или С). Именно хронические вирусные гепатиты в своей терминальной стадии и характерными осложнениями (пищеводными и желудочными кровотечениями, флегмонами желудочно-кишечного тракта с асцит-перитонитами и т.д.) в последнее время всё чаще становятся основными заболеваниями в тех случаях, когда ВИЧ

инфекция рассматривается в рубрике сочетанное, конкурирующее или сопутствующее заболевание.

При наличии у больного до выявления ВИЧ-инфекции инфекционных и/или онкологических заболеваний, в том числе туберкулёза (например, фиброзно-кавернозного, цирротического), в случае летального исхода первоначальной причиной смерти следует как правило считать инфекционные или онкологические заболевания, а ВИЧ-инфекция может

занимать позицию коморбидного или сопутствующего заболевания / состояния (в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции).

При наличии состояний, относящихся к списку СПИД-маркерных, требуется обязательное указание в диагнозе после фазы ВИЧ-инфекции «СПИД». Все состояния, относящиеся к СПИДу, требуют чёткого подтверждения с использованием соответствующих методик и вынесения в диагноз ВИЧ-инфекции.

Без объективного подтверждения на аутопсии СПИД-индикаторной патологии (например, при наличии только записи лечащего врача в медицинской документации) СПИД как причина смерти в диагноз не выносится.

С учётом международных данных, к СПИД-индикаторным заболеваниям следует также отнести все В-клеточные неходжкинские лимфомы*.*

Для установления понятия «выраженный иммунодефицит» и отнесения проявле[1]ний туберкулёза и других инфекционных заболеваний к СПИДу лабораторным критерием -1

следует считать число CD4 < 200 мкл (в соответствии с требованиями ВОЗ) при последнем обследовании. При наличии в иммунограмме большего числа CD4 решение вопроса об отнесении патологического процесса к СПИДу следует принимать с учётом морфологических признаков ВИЧ-инфекции и проявлений иммунодефицитного состояния, при необходимости комиссионно.

При наличии в диагнозе шифра по МКБ-10 В20.7, В21.7 или В22.7 требуется указание в диагнозе всех вторичных заболеваний, выявленных у пациента.

Примеры рекомендуемого построения диагноза (см. Приложение E)

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

***Таблица 11.*** *Критерии оценки качества амбулаторной медицинской помощи*

|  |  |
| --- | --- |
| **Критерии качества** | **Оценка выполнения** |
| Установление предварительного диагноза и составление плана диспансерного наблюдения при первичном осмотре после постановки под диспансерное наблюдение | **Да/Нет** |
| Клинический диагноза в течение 10 дней с момента обращения | **Да/Нет** |
| Количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в плазме крови методом ПЦР и исследование CD4 выполнено при постановке диагноза | **Да/Нет** |
| Выполнено назначение АРТ пациенту в течение 2 нед после выявления приоритетных показаний и уточнения приверженности (и при отсутствии противопоказаний) | **Да/Нет** |
| После установления диагноза «ВИЧ-инфекция» выполнена флюорография или рентгенография лёгких | **Да/Нет** |
| Выполнено определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, антигена к вирусу гепатита В (НBsAg Hepatitis B virus) в крови, антител классов M, 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 | **Да/Нет** |
| Выполнена консультация врача-инфекциониста по вопросам приверженности лечению (перед назначением АРТ и при каждом плановом визите) | **Да/Нет** |
| Выполнено количественное определение РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) в плазме крови методом ПЦР в соответствии с планом диспансерного наблюдения, но не реже 2 раз в год | **Да/Нет** |
| Выполнено исследование CD4 в соответствии с планом диспансерного наблюдения, но не реже 2 раз в год | **Да/Нет** |
| Достигнут неопределяемый уровень ВН через 48 нед лечения (при высокой приверженности пациента лечению и отсутствии лекарственной устойчивости ВИЧ) | **Да/Нет** |
| Выполнено молекулярно-генетическое исследование плазмы крови на наличие мутаций лекарственной резистентности в РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (при смене АРТ из-за предполагаемой вирусологической неэффективности лечения) | **Да/Нет** |
| Назначена химиопрофилактика туберкулёза при наличии показаний, указанных в инструкции по ХП туберкулёза, в течение 1 нед с момента исключения диагноза активного туберкулёза | **Да/Нет** |
| В случае выявления нежелательных явлений, требующих смены АРТ, проведена врачебная комиссия в течение 14 суток для решения вопроса о смене схемы АРТ | **Да/Нет** |
| В случае неэффективности АРТ проведена врачебная комиссия в течение 14 суток для решения вопроса о смене АРТ | **Да/Нет** |
| В случае отказа пациента от каких-либо лечебных или диагностических мероприятий, информация об отказе внесена в медицинскую документацию | **Да/Нет** |

**Список литературы**

1. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science. 1984; 224: 500– 503.

2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science. 1984;224:497–500.

3. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание 2013. М.: ГРАНАT; 2013: 696.

4. Либман Г., Макадон Х.Дж. ВИЧ-инфекция. Пер. с англ. Мазус А.И., Бессараб Т.П., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 560.

5. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа; 2020: 696.

6. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огурцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Тотолян А.А. Эпидемиология ВИЧ инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2019, Том 11, № 2.

7. 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 17.03.2006 г. № 166.

8. Барлетт Д., Галлант Д. Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010. М.: Р.Валент, 2010. 490 с.

9. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 186 с.

10. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 608 с.

11. 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. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2016; 6 (приложение). 120 с.

12. 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.” 13. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №43. – М: 2018, - 55с.

14. Przybyla S. M. et al. Meta-analysis of alcohol and serodiscordant condomless sex among people living with HIV //Archives of sexual behavior. – 2018. – Т. 47. – №. 5. – С. 1351-1366. 15. Smolak A. A meta-analysis and systematic review of HIV risk behavior among fishermen // AIDS care. – 2014. – Т. 26. – №. 3. – С. 282-291.

16. Wang Z. D. et al. Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis //The Lancet HIV. – 2017. – Т. 4. – №. 4. – С. e177-e188. 17. Dianatinasab M. et al. Prevalence of tuberculosis in HIV-positive prisoners: a systematic review and meta-analysis //AIDS reviews. – 2018. – Т. 20. – №. 2. – С. 114-124.

18. Kouyoumjian S. P. et al. Global population-level association between herpes simplex virus 2 prevalence and HIV prevalence //AIDS (London, England). – 2018. – Т. 32. – №. 10. – С. 1343. 19. Lan C. W. et al. Prevalence of alcohol use, sexual risk behavior, and HIV among Russians in high risk settings: a systematic review and meta-analysis //International journal of behavioral medicine. – 2017. – Т. 24. – №. 2. – С. 180-190.

20. Qiang W. E. I. et al. Circumcision status and risk of HIV acquisition during heterosexual intercourse for both males and females: A meta-analysis //PLoS One. – 2015. – Т. 10. – №. 5. – С. e0125436. Svensson P. et al. A meta-analysis and systematic literat.

21. Svensson P. et al. A meta-analysis and systematic literature review of factors associated with sexual risk-taking during international travel //Travel medicine and infectious disease. – 2018. – Т. 24. – С. 65-88.

22. Platt L. et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis //The Lancet infectious diseases. – 2016. – Т. 16. – №. 7. – С. 797-808.

23. Low A. et al. Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-

analysis //Clinical infectious diseases. – 2016. – Т. 62. – №. 12. – С.

24. Sabbagh P. et al. The global and regional prevalence, burden, and risk factors for methicillin resistant Staphylococcus aureus colonization in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis //American Journal of Infection Control. – 2019. – Т.

25. Hamada Y. et al. Sensitivity and specificity of WHO’s recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis //The Lancet HIV. – 2018. – Т. 5. – №. 9. – С. e515-e523

26. Losa J. et al. Opt-out screening strategy for HIV infection among patients attending emergency departments: systematic review and meta-analysis. – 2016.

27. Gebrezgi, M. T., Mauck, D. E., Sheehan, D. M., Fennie, K. P., Cyrus, E., Degarege, A., & Trepka, M. J. (2019). Acceptance of Opt-Out HIV Screening in Outpatient Settings in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. Public Health Reports, 0.

28. Smallwood M. et al. Evaluation of a rapid point of care test for detecting acute and established HIV infection, and examining the role of study quality on diagnostic accuracy: a Bayesian meta analysis //PloS one. – 2016. – Т. 11. – №. 2. – С. e0149592.

29. Tan W. S. et al. Sensitivity of HIV rapid tests compared with fourth-generation enzyme immunoassays or HIV RNA tests //Aids. – 2016. – Т. 30. – №. 12. – С. 1951-1960. 30. Sarınoğlu R. C. et al. Evaluation of Enzyme Immunoassay (EIA), Immunoblot and HIV RNA Polymerase Chain Reaction Test Results in the Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection //Mikrobiyoloji bulteni. – 2019. – Т. 53. – №. 4. – С. 401-407.

31. Wu S. et al. Prevalence of HIV Indeterminate Western Blot Tests and Follow-up of HIV Antibody Sero-Conversion in Southeastern China //Virologica Sinica. – 2019. – Т. 34. – №. 4. – С. 358-366 32. Babiker A. et al. Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: A meta-analysis //AIDS Research and Human Retroviruses. – 2000. – Т. 16. – №. 12. – С. 1123-1133.

33. Fox M., McCarthy O., Over M. A novel approach to accounting for loss to follow-up when estimating the relationship between CD4 count at ART initiation and mortality //PLoS One. – 2013. – Т. 8. – №. 7. – С. e69300.

34. Baillargeon J., Grady J., Borucki M. J. Immunological predictors of HIV-related survival //International journal of STD & AIDS. – 1999. – Т. 10. – №. 7. – С. 467-470.

35. Kebede M., Zegeye D. T., Zeleke B. M. Predicting CD4 count changes among patients on antiretroviral treatment: Application of data mining techniques //Computer methods and programs in biomedicine. – 2017. – Т. 152. – С. 149-157.

36. Stephan C. et al. Impact of baseline HIV‐1 RNA levels on initial highly active antiretroviral therapy outcome: a meta‐analysis of 12,370 patients in 21 clinical trials //HIV medicine. – 2013. – Т. 14. – №. 5. – С. 284-292.

37. EACS Guidelines Version 10, 2019. https://www.eacsociety.org/files/2019\_guidelines 10.0\_final.pdf

38. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*. May 7 1999;13(7):797- 804

39. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. Jan 1998;177(1):40-47.

40. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis*. Nov 2013;57(10):1489-1496.

41. Wankah P. N., Tagny C. T., Mbanya D. N. S. Profile of blood cell abnormalities among antiretroviral therapy naïve HIV patients attending the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon //BMC hematology. – 2014. – Т. 14. – №. 1. – С. 15.

42. Fellay, J., Ledergerber, B., Bernasconi, E., Furrer, H., Battegay, M., Hirschel, B., … Telenti, A. (2001). Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. The Lancet, 358(9290), 1322–1327. doi:10.1016/.

43. Mapanga W. et al. Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review //Systematic reviews. – 2018. – Т. 7. – №. 1. – С. 198.

44. Liu G. et al. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer //Aids. – 2018. – Т. 32. – №. 6. – С. 795-808. 45. Ucciferri C. et al. Prevalence of anal, oral, penile and urethral human papillomavirus in HIV infected and HIV uninfected men who have sex with men //Journal of medical virology. – 2018. – Т. 90. – №. 2. – С. 358-366.

46. Clifford G. M., Tully S., Franceschi S. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer //Clinical Infectious Diseases. – 2017. – Т. 64. – №. 9. – С. 1228-1235.

47. King E. M. et al. Oral human papillomavirus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis //PloS one. – 2016. – Т. 11. – №. 7. – С. e0157976. 48. Islam F. M. et al. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis //BMC public health. – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 234. 49. Ekrikpo U. E. et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis //PLoS One. – 2018. – Т. 13. – №. 4. – С. e0195443. 50. Barraclough K. et al. A comparison of the predictive performance of different methods of kidney function estimation in a well-characterized HIV-infected population //Nephron Clinical Practice. – 2009. – Т. 111. – №. 1. – С. c39-c48.

51. Ford N. et al. CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis //Clinical Infectious Diseases. – 2018. – Т. 66. – №. suppl\_2. – С. S152-S159.

52. Diedrich C. R., O’Hern J., Wilkinson R. J. HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis //Tuberculosis. – 2016. – Т. 98. – С. 62-76. 53. Khademi F. et al. Bacterial co-infections in HIV/AIDS-positive subjects: A systematic review and meta-analysis //Folia medica. – 2018. – Т. 60. – №. 3. – С. 339-350.

54. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection.

55. Recommendation for the public health approach. WHO, 2nd edition, 2016. 480p. http://www.who.int/hiv.

56. 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.

57. HIV 2015/2016. Edited Hoffmann C., Rockstroh J.K. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2015. 776с. 58. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. World Health Organization, 2016 Update. http://www.who.int/hiv

59. Лисицина З.Н., Дмитриевская К.А., Коробан Н.В., Кондрашова Т.В. Иммунные тесты и диагностика острой стадии ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2017 г., том 9, № 2.

60. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с гепатитом С. МАСОИ. Москва, 2017. 69с.

61. Bystryak S., Ossina N. A rapid ultrasound particle agglutination method for HIV antibody detection: Comparison with conventional rapid HIV tests //Journal of virological methods. - 2017. - Т. 249. - С. 38-47.

62. Scott RK, Crochet S, Huang CC. Universal rapid human immunodeficiency virus screening at delivery: a costeffectiveness analysis. Infec Dis Obstet Gynecol. 2018; 2018:6024698. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29731602.

63. Владимиров К. Б., Марфина Г. Ю., Иванов А. К. Роль флюорографического обследования в выявлении туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7. – №. 2. – С. 69-76.

64. Nduka C. U. et al. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis //Journal of Human Hypertension. – 2016. – Т. 30. – №. 6. – С. 355-362.

65. Patel N. et al. Frequency of electrocardiogram testing among HIV‐infected patients at risk for medication‐induced QTc prolongation //HIV medicine. – 2013. – Т. 14. – №. 8. – С. 463-471. 66. Xu Y., Chen X., Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis //Journal of the American Society of Hypertension. – 2017. – Т. 11. – №. 8. – С. 530-540.

67. Van Hoving D. J. et al. Abdominal ultrasound for diagnosing abdominal tuberculosis or disseminated tuberculosis with abdominal involvement in HIV‐positive individuals //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №. 9.

68. N’Gbesso R. D. et al. Renal insufficiency: comparison of ultrasound and laboratory profiles in HIV-negative and HIV-positive patients //Cahiers d’études et de recherches francophones/Santé. – 2005. – Т. 15. – №. 3. – С. 183-187.

69. Ulu U. O., Agbaji O., Agwu K. K. Sonographic characterization of renal pathologies in HIV/AIDS in Plateau State, Nigeria //Nigerian journal of medicine: journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria. – 2012. – Т. 21. – №. 2. – С. 160-.

70. Granata A. et al. Ultrasound assessment in renal infections //Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia. – 2012. – Т. 29. – С. S47-57 71. Krikke M. et al. Cardiovascular risk prediction in HIV‐infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the N etherlands (SCORE‐NL) and Data Collection on Adver. 2016. 72. Gupta M. et al. Biomarkers and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia in patients with human immunodeficiency virus infection //The American journal of cardiology. – 2013. – Т.

111. – №. 5. – С. 760-764.

73. Ssentongo P. Prevalence and incidence of new-onset seizures and epilepsy in patients with human immunodeficiency virus (HIV): Systematic review and meta-analysis //Epilepsy & Behavior. – 2019. – Т. 93. – С. 49-55.

74. O’connor E. E., Zeffiro T. A., Zeffiro T. A. Brain structural changes following HIV infection: meta analysis //American Journal of Neuroradiology. – 2018. – Т. 39. – №. 1. – С. 54-62. 75. Sin N. L., DiMatteo M. R. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis //Annals of Behavioral Medicine. – 2014. – Т. 47. – №. 3. – С. 259-269. 76. Luo Z. et al. Lifetime prevalence of suicidal ideation among men who have sex with men: a meta-analysis //BMC psychiatry. – 2017. – Т. 17. – №. 1. – С. 1-9.

77. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:499-523.

78. Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med*. 2007;4(2):106-119.

79. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28 Suppl 2:S123-131. 80. Zhang J, Chung E, Yones C, et al. The effect of atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy women. *Antivir Ther*. 2011;16(2):157-164.

81. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(4):473-482.

82. Stuart GS, Moses A, Corbett A, et al. Combined oral contraceptives and antiretroviral PK/PD in Malawian women: pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combined oral contraceptive and a generic combined formulation antiretroviral in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(2):e40-43.

83. World Health Organization. *Hormonal contraceptive methods for women at high risk of HIV and living with HIV: 2014 guidance statement*. Geneva, Switzerland 2014.

84. Low A. et al. Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low-and middle-income countries: a systematic review and meta analysis //Clinical infectious diseases. – 2016. – Т. 62. – №. 12. – С.

85. Ford N. et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis //The lancet HIV. – 2015. – Т. 2. – №. 10. – С. E438-e444. 86. Farahani M. et al. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected

individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis //International journal of STD & AIDS. – 2017. – Т. 28. – №. 7. – С. 636-650.

87. Gutierrez J., Albuquerque A. L. A., Falzon L. HIV infection as vascular risk: a systematic review of the literature and meta-analysis //PloS one. – 2017. – Т. 12. – №. 5. – С. e0176686. 88. Poorolajal, J., Hooshmand, E., Mahjub, H., Esmailnasab, N., & Jenabi, E. (2016). Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. Public Health, 139, 3–12. doi:10.1016/j.puhe.2016.05.004.

89. Kanters, S., Park, J. J. H., Chan, K., Socias, M. E., Ford, N., Forrest, J. I., … Mills, E. J. (2017). Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet HIV, 4(1), e31–e40. doi:10.1016/.

90. Costa J. M. et al. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta‐analysis //Journal of the International AIDS Society. – 2018. – Т. 21. – №. 1. – С. e25066.

91. Bock P. et al. Baseline CD4 count and adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis //JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2016. – Т. 73. – №. 5. – С. 514-521

92. Song A. et al. From CD4-based initiation to treating all HIV-infected adults immediately: an evidence-based meta-analysis //Frontiers in immunology. – 2018. – Т. 9. – С. 212. 93. Siegfried N., Uthman O. A., Rutherford G. W. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV‐infected, treatment‐naive adults //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – №. 3.

94. Sturt A. S., Dokubo E. K., Sint T. T. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART‐eligible pregnant women //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – №. 3. 95. Kourtis A. P. et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis //Aids. – 2007. – Т. 21. – №. 5. – С. 607-615. 96. Uthman O. A. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis //The lancet HIV. – 2017. – Т. 4. – №. 1. – С. e21-e30.

97. Gupta A. et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low-and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis //PloS one. – 2011. – Т.

6. – №. 12. – С. e28691.

98. Grinsztejn B. et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial //The Lancet infectious diseases. – 2014. – Т. 14. – №. 4. –.

99. A Framework for Analyzing the Determinants of Maternal Mortality - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1557792/ (accessed: 25.06.2020). 100. Gout C. et al. Assisted Reproductive Technologies in HIV patients: a comprehensive review of indications, techniques and results //Gynecologie, obstetrique & fertilite. – 2011. – Т. 39. – №. 12. – С. 704-708.

101. Anglemyer A. et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. Cochrane DB Syst Rev Issue 8 //Art. No.: CD009153. DOI. – 2011. – Т. 10. – С. 14651858. 102. Ford N. et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy //AIDS (London, England). – 2018. – Т. 32. – №. 1. – С. 17.

103. Eshun‐Wilson I. et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV‐positive people with cryptococcal meningitis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – №. 7. 104. Kourtis, A. P., Schmid, C. H., Jamieson, D. J., & Lau, J. (2007). Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. AIDS, 21(5), 607–615. doi:10.1097/qad.0b013e32802ef2f6.

105. 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.

106. Huldrych F. Genthard, 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.

107. Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016 Jul 12; 316(2): 191-210.

108. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / 2019 // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. Прил. 2019; (4): 1–87.

109. Clay et al., Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens, J Medicine (Baltimore). 2015 Oct. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620781/

110. Cost-effectiveness of single- versus generic multiple-tablet regimens for treatment of HIV-1 infection in the United States / D. E. Sweet, F. L. Altice, C. J. Cohen, B. Vandewalle // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11(1). - 0147821.

111. Systematic reviews and meta-analyses informing the guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Web Annex 2. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en, accessed 1 July 2017).

112. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163:32-39

113. Aves T. et al. Antiretroviral resistance testing in HIV‐positive people //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – №. 11

114. Goh S. S. L. et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors //Osteoporosis International. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 595-613.

115. Msoka T. F. et al. The effect of HIV infection, antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis //Life sciences. – 2019. – Т. 235. – С. 116851. 116. Al-Dakkak I. et al. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis //AIDS care. – 2013. – Т. 25. – №. 4. – С. 400-414.

117. Bedimo R., Rosenblatt L., Myers J. Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection //HIV clinical trials. – 2016. – Т. 17. – №. 6. – С. 246.

118. Stainsby C. M. et al. Abacavir Hypersensitivity Reaction Reporting Rates During a Decade of HLA‐B\* 5701 Screening as a Risk‐Mitigation Measure //Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – Т. 39. – №. 1. – С. 40-54

119. Tangamornsuksan W. et al. Association of HLA-B\* 5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis //Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Т. 18. – №. 1. – С. 68-76.

120. Mirgh S. P. et al. Refractory anemia in human immunodeficiency virus: Expect the unexpected //Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2016. – Т. 5. – №. 3. – С. 727.

121. Fischl M. A. et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex //New England Journal of Medicine. – 1987. – Т. 317. – №. 4. – С. 185- 191.

122. Liu P. T. et al. Study on the relationship between HIV drug resistance and CD4 (+) T cell counts among antiretroviral therapy patients with low viral load //Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]. – 2018. – Т. 52. – №. 3. .

123. Trinité B., Zhang H., Levy D. N. NNRTI-induced HIV-1 protease-mediated cytotoxicity induces rapid death of CD4 T cells during productive infection and latency reversal //Retrovirology. – 2019. – Т. 16. – №. 1. – С. 17.

124. Cai J., Osikowicz M., Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV infected patients //Aids. – 2019. – Т. 33. – №. 8. – С. 1267-1282.

125. Lafaurie M. et al. Clinical features and risk factors for atazanavir (ATV)-associated urolithiasis: a case-control study //PLoS One. – 2014. – Т. 9. – №. 11. – С. e112836.

126. Taramasso L. et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA) //BMC infectious diseases.

127. Ramjan R. et al. Systematic review and meta‐analysis: patient and programme impact of fixed‐ dose combination antiretroviral therapy //Tropical Medicine & International Health. – 2014. – Т. 19. – №. 5. – С. 501-513.

128. Snedecor S. J. et al. Burden of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance in HIV-1- infected patients: a systematic review and meta-analysis //AIDS Research and Human Retroviruses. – 2014. – Т. 30. – №. 8. – С. 753-768.

129. Gupta R. K. et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis //The Lancet infectious diseases. – 2018. – Т. 18.

130. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection et al. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents //African journal of medical practice. – 1998. – Т. 5. – №. 2. – С. 79. (Last updated December 18, 201.

131. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2230-2240.

132. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(1):49-57.

133. Stellbrink, HJ, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non inferiority trial. Lancet HIV 2019; Jun;6(6):e364-e372.

134. Mendes J. C. et al. Adverse reactions associated with first-line regimens in patient initiating antiretroviral therapy //European journal of clinical pharmacology. – 2018. – Т. 74. – №. 8. – С. 1077-1088.

135. Jiang J. et al. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL-or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials //AIDS research and therapy. – 2016. – Т. 13. – №. 1. – С.

136. Кравченко АВ, Орлова-Морозова ЕА, Шимонова ТЕ, Козырев ОА, Нагимова ФИ, Захарова НГ, и др. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 нед. Журнал инфектологии. 2018;10(2):76-82. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10- 2-76-82 (2А)

137. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсульфавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени А.В.Кравченко1, Р.Ю.Арсиенко2, В.Н.Азарова3, А.В.Покровская1, У.А.Куимова1, Е.В.Якубова Инфекционные болезни, 2020, т. 18, №2, с. 40– 46

138. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Буравцова В.В., Деулина М.О., Ермак Т.Н., Ефремова О.С., Канестри В.Г., Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Нарсия Р.С., Шахгильдян В.И., Куимова У.А., Покровская А.В., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Зимина В.Н. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней

заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ.// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2019. -№4. - 87 с.

139. Trottier B. et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, phase IIIb study //Antivir Ther. – 2017. – Т. 22. – №. 4. – С. 295-305.

140. Dickinson L. et al. Comprehensive pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic evaluation of once-daily efavirenz 400 and 600 mg in treatment-naive HIV-infected patients at 96 weeks: results of the ENCORE1 study //Clinical pharmacokinetics. – 2016. – Т. 55. – №. 7. – С. 861-873.

141. Dubrocq G., Rakhmanina N. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical role of fixed dose combination of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine and reduced dose efavirenz (TLE-400) in treating HIV-1 infection //Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2018. – Т. 14. – №. 8. – С. 773-779..

142. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3,non-inferiority trials. Lancet. 2015;385(9987):2606-2615. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25890673.

143. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. Brief report: a randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamideversus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72(1):58-64. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829661.

144. Post F. Adverse events: ART and the kidney: alterations in renal function and renal toxicity //Journal of the International AIDS Society. – 2014. – Т. 17. – С. 19513.

145. Cooper R. D. et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients //Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Т. 51. – №. 5. – С. 496-505.

146. 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

147. NAMSAL ANRS Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, et al. Dolutegravir-based or low dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. N Engl J Med. 2019;381(9):816-826. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31339676.

148. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288с 149. Rutherford G. W. et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure //Aids. – 2014. – Т. 28. .

150. M Dabrowska M., Mikula T., Wiercinska-Drapalo A. The anemia prevalence and the association between complete blood count analysis and renal function parameters in HIV-1-infected patients //Current HIV research. – 2012. – Т. 10. – №. 3. – С. 247-251.

151. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380- 1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 2017; 390 (10107):2063-2072. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867497.

152. Brenner BG, Thomas R, Blanco JL, et al. Development of a G118R mutation in HIV-1 integrase following a switch to dolutegravir monotherapy leading to cross-resistance to integrase inhibitors. J Antimicrob Chemother. Jul 2016;

153. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. Medicine. Oct 2015;94(42):e1677. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496277.

154. Pialoux G, Marcelin AG, Despiegel N, Espinas C, Cawston H, Finkielsztejn L et al. Cost effectiveness of dolutegravir in HIV-1 treatment-experienced (TE) patients in France. PLoS One. 2015;10:e0145885

155. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendation for the public health approach. WHO, 2nd edition, 2016. http://www.who.int/hiv.

156. Cost-effectiveness of single- versus generic multiple-tablet regimens for treatment of HIV-1 infection in the United States / D. E. Sweet, F. L. Altice, C. J. Cohen, B. Vandewalle // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11(1). - 0147821.

157. Влияние назначения лекарств в виде комбинированных препаратов в фиксированных дозах в сравнении с отдельными таблетками на соблюдение режима лечения: Систематический обзор и мета-анализ / A. van Galen Katy, F. Jeannine Nellen, T. Pythia Nieuwkerk // AIDS Research and Treatment. – 2014. – Vol. Article ID 967073. - http://dx.doi.org/10.1155/2014/967073.

158. Мета-анализ, сравнивающий исходы лечения на 48-ой нед с приемом антиретровирусных препаратов в одной или нескольких таблетках для лечения людей, живущих с ВИЧ / Patrick G. Clay, Wei C. Yuet, Christiane H. Moecklinghoff et al. // AIDS Research and Treatment. – 2018. – Vol. 15. – P. 17.

159. D’Ascenzo F. et al. A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV infected patients in the highly active antiretroviral therapy era //Journal of Cardiovascular Medicine. – 2015. – Т. 16. – №. 12. – С. 839-843.

160. Unsal A. B. et al. Effect of antiretroviral therapy on bone and renal health in young adults infected with HIV in early life //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Т. 102. – №. 8. – С. 2896-2904.

161. Boender T. S. et al. Long-term virological outcomes of first-line antiretroviral therapy for HIV-1 in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis //Clinical Infectious Diseases. – 2015. – Т. 61. – №. 9. – С. 1453-1461.

162. Marzinke, M. A. (2016). Therapeutic Drug Monitoring of Antiretrovirals. Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring, 135–163. doi:10.1016/b978-0-12-802025-8.00006-4. 163. Achhra A. C. et al. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis //The Lancet HIV. – 2016. – Т. 3. – №. 8. – С. e351-e360

164. Langebeek N. et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis //BMC medicine. – 2014. – Т. 12. – №. 1. – С. 1- 14.

165. Corado K. C., Caplan M. R., Daar E. S. Two-drug regimens for treatment of naive HIV-1 infection and as maintenance therapy //Drug design, development and therapy. – 2018. – Т. 12. – С. 3731. 166. van Wyk J. et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three-or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Ra.

167. Gill P. S. et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi"s sarcoma //Journal of Clinical Oncology. – 1996. – Т. 14. – №. 8. – С. 2353-2364.

168. Skiest D. J. et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection //Clinical infectious diseases. – 2007. – Т. 44. – №. 4. – С. 607-614.

169. Corti M., Palmero D. Mycobacterium avium complex infection in HIV/AIDS patients //Expert review of anti-infective therapy. – 2008. – Т. 6. – №. 3. – С. 351-363.

170. Frankel E. N. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids //Progress in lipid research. – 1984. – Т. 23. – №. 4. – С. 197-221.

171. Karakousis P. C., Moore R. D., Chaisson R. E. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy //The Lancet infectious diseases. – 2004. – Т. 4. – №. 9. – С. 557-565.

172. Chaisson R. E. et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic: Mycobacterium avium complex disease in patients with HIV infection //Aids. – 1997. – Т. 11. – №. 3. – С. 311-317.

173. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety ofclarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacteriumavium complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis. Nov 1 2003;37(9):1234-1243.

174. Moyle G. J., Gill J., Nelson M. Once weekly azithromycin as prophylaxis against recurrence of non-tuberculous mycobacterial infections in HIV-1-positive individuals //Aids. – 1998. – Т. 12. – №. 12. – С. 1555-1557.

175. Vidanapathirana J. et al. Mass media interventions for promoting HIV testing //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – №. 3.

176. Meader N. et al. Psychosocial interventions for the reduction of injection and sexual risk behaviour for preventing HIV in drug users //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – №. 2.

177. Herrmann E. S. et al. Contingency management interventions for HIV, tuberculosis, and hepatitis control among individuals with substance use disorders: A systematized review //Journal of substance abuse treatment. – 2017. – Т. 72. – С. 117-125.

178. Rotheram-Borus M. J., Cantwell S., Newman P. A. HIV prevention programs with heterosexuals. – 2000.

179. Merson M. H. et al. Effectiveness of HIV prevention interventions in developing countries //Aids. – 2000. – Т. 14. – №. Supplement 2.

180. Neumann M. S. et al. Review and meta-analysis of HIV prevention intervention research for heterosexual adult populations in the United States //Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. – Centre for Reviews a.

181. Faust L., Yaya S. The effect of HIV educational interventions on HIV-related knowledge, condom use, and HIV incidence in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis //BMC public health. – 2018. – Т. 18. – №. 1. – С. 1254.

182. Evangeli M., Pady K., Wroe A. L. Which psychological factors are related to HIV testing? A quantitative systematic review of global studies //AIDS and Behavior. – 2016. – Т. 20. – №. 4. – С. 880-918.

183. Covey J., Rosenthal-Stott H. E. S., Howell S. J. A synthesis of meta-analytic evidence of behavioral interventions to reduce HIV/STIs //Journal of behavioral medicine. – 2016. – Т. 39. – №. 3. – С. 371-385.

184. Ruiz-Perez I. et al. The effectiveness of HIV prevention interventions in socioeconomically disadvantaged ethnic minority women: a systematic review and meta-analysis //American journal of public health. – 2017. – Т. 107. – №. 12. – С. e13-e21.

185. Gause N. K. et al. Meta-analyses of HIV prevention interventions targeting improved partner communication: effects on partner communication and condom use frequency outcomes //Journal of Behavioral Medicine. – 2018. – Т. 41. – №. 4. – С. 423-440.

186. Yi S. et al. Awareness and willingness to use HIV pre‐exposure prophylaxis among men who have sex with men in low‐and middle‐income countries: a systematic review and meta‐analysis //Journal of the international Aids Society. – 2017. – Т. 20. – №. 1. – .

187. LaCroix J. M. et al. Effectiveness of mass media interventions for HIV prevention, 1986–2013: a meta-analysis //JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2014. – Т. 66. – С. S329-S340.

188. Mize S. J. S. et al. Meta-analysis of the effectiveness of HIV prevention interventions for women //AIDS care. – 2002. – Т. 14. – №. 2. – С. 163-180.

189. Marks G. et al. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs //JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2005. – Т. 39. – №.

190. Scholten M. et al. To prescribe, or not to prescribe: decision making in HIV‐1 post‐exposure prophylaxis //Hiv Medicine. – 2018. – Т. 19. – №. 9. – С. 645-653.

191. Ford, N., Shubber, Z., Calmy, A., Irvine, C., Rapparini, C., Ajose, O., … Mayer, K. H. (2015). Choice of Antiretroviral Drugs for Postexposure Prophylaxis for Adults and Adolescents: A Systematic Review. Clinical Infectious Diseases, 60(suppl 3), S170–S17.

192. Сводное руководство ВОЗ по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции 2016г.

193. Ford N. et al. Adherence to HIV postexposure prophylaxis: a systematic review and meta analysis //Aids. – 2014. – Т. 28. – №. 18. – С. 2721-2727.

194. Ippolito G, Puro V, De Carli G; The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. Arch Intern Med. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: Italian Multicenter Study. Arch Intern Med. 1993;153(12.

195. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. Am J Med. 1997;102(5B):9-15.

196. D.T.Kuhar, D.K.Henderson, K.A.Struble, W.Heneine. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. 2013; p.9-11. https://npin.cdc.gov/publication/updated-u.

197. Tarantola A., Abiteboul D., Rachline A. Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in health care workers: a review of pathogens transmitted in published cases //American journal of infection control. – 2006. – Т. 34. – №. 6. – .

198. Bock P. et al. Baseline CD4 count and adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis //JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2016. – Т. 73. – №. 5. – С. 514-521.

199. Siegfried N., Uthman O. A., Rutherford G. W. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV‐infected, treatment‐naive adults //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – №. 3.

200. Horvath T. et al. Interventions for preventing late postnatal mother‐to‐child transmission of HIV //Cochrane database of systematic reviews. – 2009. – №. 1.

201. Drake A. L. et al. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis //PLoS Med. – 2014. – Т. 11. – №. 2. – С. e1001608.

202. DART Trial Team et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial //The Lancet. – 2010. – Т. 375. – №. 9709. – С. 123-131.

203. Ammassari A. et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection //Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). – 2001. – Т. 28. – №. 5. – С. 445-449.

204. Chen R. Y. et al. Complete blood cell count as a surrogate CD4 cell marker for HIV monitoring in resource-limited settings //JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2007. – Т. 44. – №. 5. – С. 525-530.

205. Vervoort S. C. J. M. et al. The role of HIV nursing consultants in the care of HIV-infected patients in Dutch hospital outpatient clinics //Patient Education and Counseling. – 2010. – Т. 80. – №. 2. – С. 180-184

206. Fellay J. et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study //The Lancet. – 2001. – Т. 358. – №. 9290. – С. 1322-1327. 207. Simoni, J. M., Kurth, A. E., Pearson, C. R., Pantalone, D. W., Merrill, J. O., & Frick, P. A. (2006). Self-Report Measures of Antiretroviral Therapy Adherence: A Review with Recommendations for HIV Research and Clinical Management. AIDS and Behavior, 10(3), 227–245. doi:10.1007/s10461-006-9078-6

208. Gravemann S. et al. Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment //Aids. – 2014. – Т. 28. – №. 12. – С. 1783-1789.

209. Gupta S. K. et al. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients //Clinical nephrology. – 2004. – Т. 61. – №. 1. – С. 1-6.

210. Pathai S. et al. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: a cross-sectional study //BMC infectious diseases. – 2009. – Т. 9. – №. 1. – С. 158.

211. Miguez-Burbano M. J. et al. Evaluation of HIV prevention and counseling practices of obstetrician/gynecologists in Bogotá, Colombia: impact on women"s knowledge and risk practices //AIDS education and prevention. – 2002. – Т. 14. – №. 3 Supplement. – С. 72-80.

212. Simpson D. M. et al. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors //Neurology. – 2006. – Т. 66. – №. 11. – С. 1679-1687.

213. Bwire R., Nagelkerke N. J. D., Borgdorff M. W. Finding patients eligible for antiretroviral therapy using TB services as entry point for HIV treatment //Tropical Medicine & International Health. – 2006. – Т. 11. – №. 10. – С. 1567-1575.

214. McDaniel J. S. et al. An assessment of rates of psychiatric morbidity and functioning in HIV disease //General hospital psychiatry. – 1995. – Т. 17. – №. 5. – С. 346-352.

215. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. J Acquir Immune Defic Syndr. 1990;3(9):896-903.

216. Pellowski J. A. et al. A systematic review and meta-analysis of antiretroviral therapy (ART) adherence interventions for women living with HIV //AIDS and Behavior. – 2019. – Т. 23. – №. 8. – С. 1998-2013.

217. Barroso, J., Leblanc, N. M., & Flores, D. (2017). It’s Not Just the Pills: A Qualitative Meta Synthesis of HIV Antiretroviral Adherence Research. Journal of the Association of Nurses in AIDS Care, 28(4), 462–478. doi:10.1016/j.jana.2017.02.007.

218. Shubber Z. et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS Med. Public Library of Science, 2016. Vol. 13, № 11. 219. Tucker J. D. et al. Enhancing public health HIV interventions: a qualitative meta-synthesis and systematic review of studies to improve linkage to care, adherence, and retention //EBioMedicine. – 2017. – Т. 17. – С. 163-171.

220. Кошевая Е.Г., Цинзерлинг В.А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2019 г., Том 11, № 1.

221. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Литтерра; 2016: 168: ил.

222. Arevalo JF, Gonzalez C, Capparelli EV, et al. Intravitreous and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*. Oct 1995;172(4):951-956.

223. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. Apr 11 2002;346(15):1119-1126. 224. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13(1):12-21

225. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, Graves SJ, Malone JL. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J*. 1994;87(1):74-76

226. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children- -a collaborative study. *J Pediatr*. 1982;101(4):622-625.

227. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three anti*Pneumocystis* agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995;332(11):693-699.

228. Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1836-1841

229. Black JR, Feinberg J, Murphy RL, et al. Clindamycin and primaquine therapy for mild-to moderate episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: AIDS Clinical Trials

Group 044. *Clin Infect Dis*. 1994;18(6):905-913.

230. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med*. 1996;124(9):792-802.

231. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1521-1527.

232. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethaminesulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. Jun 1998;42(6):1346-1349.

233. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg*. Apr 2009;80(4):583-587.

234. Podzamczer D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of Pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. May 15 1995;122(10):755-761.

235. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. Mar 1995;20(3):531-541.

236. Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O’Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi’s sarcoma. *The Oncologist*. 2007;12(1):114-123.

237. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3969-3977.

238. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.

239. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2(1):89-101.

240. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. 2006;42(8):1179-1186.

241. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis*. 2004;39(6):842-849.

242. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):607-614.

243. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1473-1480.

244. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS. Oct 1997;11(12):1463-1471.

245. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, doubleblind clinical trial of efficacy and safety. Clin Infect Dis. Jul 15 2010;51(2):225-232.

246. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis. Feb 1999;28(2):291-296.

247. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. N Engl J Med. Mar 19 1992;326(12):793-798.

248. Перегудова, А.Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Перегудова Алла Борисовна ; ФБУН "ЦНИИЭ" Роспотребнадзора. - М., 2013. - 24 с.: ил. - Библиогр. : с.20-22.

249. Wang T.T. et al. A meta-analysis of HIV seroprevalence in pregnant women with syphilis and the impact of syphilis infection on mother-to-child HIV transmission // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2016. Vol. 50, № 11. P. 1001–1007.

250. Sexually Transmitted Infections Among Individuals Using Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Netw. open. NLM (Medline), 2019. Vol. 2, № 12. P. e1917134.

251. Hughes E. et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis //The Lancet Psychiatry. – 2016. – Т. 3. – №. 1. – С. 40-48.

252. Chen J. J. et al. Prevalence of hepatitis B and C in HIV-infected patients: a meta-analysis //Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. – 2011. – Т. 10. – №. 2. – С. 122-127. 253. Ford N. et al. Burden of HIV-related cytomegalovirus retinitis in resource-limited settings: a systematic review //Clinical infectious diseases. – 2013. – Т. 57. – №. 9. – С. 1351-1361. 254. Ch. Hoffmann, J. K. Rockstroh. HIV 2015/16. www.hivbook.com. 2015 by Medizin Fokus Verlag, Hamburg.

255. Pappas P. G. et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis //Clinical infectious diseases. – 2009. – Т. 48. – №. 12. – С. 1775-1783.

**Библиография к разделу:**

256. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. (доступно по адресу: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).

257. Коронавирус 2019 г.: технические руководящие указания. Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. (доступно по адресу: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>).

258. 2020 Global AIDS Update — Seizing the moment — Tackling entrenched inequalities to end epidemics. UNAIDS, 2020, 380 p. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

259. [Кобякова](https://hiv.bmoc-spb.ru/index.php/jour/search?authors=%D0%9E.%20AND%20%D0%A1.%20AND%20%D0%9A%D0%BE%D0%B1%D1%8F%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0) О.С., [Деев](https://hiv.bmoc-spb.ru/index.php/jour/search?authors=%D0%98.%20AND%20%D0%90.%20AND%20%D0%94%D0%B5%D0%B5%D0%B2) И. А.,  [Лукашова](https://hiv.bmoc-spb.ru/index.php/jour/search?authors=%D0%9B.%20AND%20%D0%92.%20AND%20%D0%9B%D1%83%D0%BA%D0%B0%D1%88%D0%BE%D0%B2%D0%B0) Л. В.,  и др. Эпидемиология ВИЧ-инфекции: реалии клинической практики. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. [Том 12, № 1 (2020)](https://hiv.bmoc-spb.ru/jour/issue/view/29)

260. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, Miro JM; COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. Lancet HIV. 2020 Apr 15. pii: S2352-3018(20)30111-9.

261. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. Lancet HIV. 2020;28:S2352-3018(20)30164-8. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8.

262. Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Бабихина К.А., Михайлов А.В. и др. Результаты исследования «Изучение распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 среди инфицированных ВИЧ пациентов

в России и влияния эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 на оказание медицинской помощи при ВИЧ-инфекции» Москва 2020г., С.71

263. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, Atzori C, Ridolfo A, Cattaneo D. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 May 14. pii: ciaa579.

doi: 10.1093/cid/ciaa579. [Epub ahead of print]

264. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М:. ГЭОТАР- Медиа, 2019. – 849 с. Коронавирусная инфекция. С. 581-586

265. Reed AC Siemieniuk et al. Drug treatments for Сovid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>.

266. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 11" (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.)

267. Huijun Chen, Juanjuan Guo et al, Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. 2020 г. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3>

268. Zhu F., Cao Y., Xu S., Zhou M. Co‐infection of SARS‐CoV‐2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. J Med Virol. 2020;92:529–530.

269. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S., et al. A rapid advice guideline forthe diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019‐nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020;7(1):4.

270. Смирнов В.С., Арег А. Тотолян «Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции» Инфекция и иммунитет 2020, Т. 10, № 3, с. 446–458

271. RECOVERY collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial Recovery trial, Lancet 2020; 396: 1345–52.

272. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub ahead of print.

273. El Chaer F., El Sahly H.M. Vaccination in the adult patient infected with HIV: a review of vaccine efficacy and immunogenicity. Am J Med. 2019; 132 (4): 437-446. doi: 10.1016/j.amjmed. 2018.12.011

274. [Nancy F.](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Nancy_F_-Crum_Cianflone) [Sullivan](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Eva-Sullivan) E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. [Infectious Diseases and Therapy](https://link.springer.com/journal/40121). 2017;6: 303–331. doi:[10.1007/s40121-017-0165-y](https://doi.org/10.1007/s40121-017-0165-y)

275. [Nancy F.](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Nancy_F_-Crum_Cianflone) [Sullivan](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-017-0166-x#auth-Eva-Sullivan) E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part II. [Infectious Diseases and Therapy](https://link.springer.com/journal/40121). 2017;6: 333–361. doi: 10.1007 / s40121-017-0166-x

276. World Health Organization. Vaccine position papers. 2017.<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>.

277. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults. 2015. <http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx>

278. Ерамова И., Матич С., Мюнз М. Иммунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. 2006;12: 489-515.

279. Meher-Homji Z, Giles ML. [Vaccination in the person with newly diagnosed HIV.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113207/) J Gen Pract. 2020; 49(3): 93-98. doi: 10.31128/AJGP-10-19-5125

280. Bhatt B, Jindal H, Sk S, Malik JS, Sangwan K, [Vaccination in HIV positive adults: need to address.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581534/) J.Hum Vaccin Immunother. 2014;10(10):3011-2. doi: 10.4161/21645515.2014.971645

281. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of HIV. Version 10.0. 2019.

282. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1130-9. doi: 10.1093/cid/cit937.

283. Хоффман К., Рокштро Ю.К. ВИЧ 2014/15 www.hivbuch.de

284. AIDS.Vaccinations and hiv Information education action. AIDS. 2014.<http://www.aids.org/topics/vaccinations-and-hiv/>

285. Singh HK, Chiu YL, Wilkin T. Measles, mumps, and rubella serostatus and response to MMR vaccination among HIV-infected adults. AIDS Patient Care STDS. 2015;29:461–4.. doi: 10.1089/apc.2015.0050.

286. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O. Immunization of HIV-infected adult patients—French recommendations. Hum Vaccin Immunother. 2016;12: 2729–41. doi: 10.1080/21645515.2016.1207013

287. Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. HIV Med. 2016;17: 305–10. doi: 10.1111/hiv.12311

288. Souty C, Boos E, Turbelin C, et al. Vaccination against varicella as post-exposure prophylaxis in adults: a quantitative assessment. Vaccine. 2015;33: 446–50. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.045

289. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Shingles Prevention Study Group, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. Clin Infect Dis. 2015;60: 900–9. doi: 10.1093/cid/ciu918

290. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, ZOE-50 Study Group, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372: 2087–96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184

291. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. Ann Intern Med. 2017;166: 209–19. doi: 10.7326/M16-2936

292. Cheng A, Chang SY, Sun HY, et al. Long-term durability of responses to 2 or 3 doses of hepatitis A vaccination in HIV-positive adults on antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2017;215: 606–13. doi: 10.1093/infdis/jiw605

293. Farooq PD, Sherman KE. [Hepatitis B. Vaccination and Waning Hepatitis B Immunity in Persons Living with HIV.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468298/) Curr HIV/AIDS Rep. 2019;16(5): 395-403. doi: 10.1007/s11904-019-00461-6

294. Catherine FX, Piroth L. [Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267387/) Hum Vaccin Immunother. 2017 ;13(6): 1-10. doi: 10.1080/21645515.2016.1277844.

295. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. [Double-dose hepatitis B vaccination in people with HIV.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257020/) Lancet Infect Dis. 2015;15(11): 1245-6. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00240-6.

296. Piroth L, Launay O, Michel ML, ANRS HB EP03 CISOVAC Study Group, et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients with Isolated Anti-HBV Core Antibody: the ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. J Infect Dis. 2016;213: 1735–42. doi: 10.1093/infdis/jiw011

297. Chatkittikunwong G, Khawcharoenporn. Hepatitis B revaccination in HIV-infected vaccine non-responders: is double dosing always necessary? Int J STD AIDS. 2016;27: 850–5. doi: 10.1177/0956462415596498.

298. Nicolini LA, Magne F, Signori A, Di Biagio A. et al. [Hepatitis B Virus Vaccination in HIV: Immunogenicity and Persistence of Seroprotection up to 7 Years Following a Primary Immunization Course.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926738/) AIDS Res Hum Retroviruses. 2018; 34(11): 922-928. doi: 10.1089/AID.2017.0070.

299. Chen YC, Zhou JH, Tian JM, Li BH, Liu LH, Wei K. [Adjuvanted-influenza vaccination in patients infected with HIV: a systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567058/) Hum Vaccin Immunother. 2020;16(3):612-622. doi: 10.1080/21645515.2019.1672492

300 Vaccine.2018;36(28):4077-4086. doi: 0.1016/j.vaccine.2018.05.077

301. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Maternal Flu Trial (Matflu) Team, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. N Engl J Med. 2014;371:918–31.

302. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против CОVID-19. 2021.

303. Costenaro P, Minotti C, Barbieri E, et al. SARS‑CoV‑2 infection in people living with HIV: a systematic review. Rev Med Virol. 2020; 31(1):1-12. doi: 10.1002/rmv.2155.

304. Prabhu S, Poongulalib S, Kumarasamy N. Impact of COVID‑19 on people living with HIV: A review. J Virus Eradication. 2020; 6(4):00019. doi: 10.1016/j.jve.2020.100019

305. Duly K, Farraye FA, Bhat S  [COVID-19 vaccine use in immunocompromised patients: A commentary on evidence and recommendations.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455440/) .Am J Health Syst Pharm. 2021: 344. doi: 10.1093/ajhp/zxab344

306. Lacey CJ. [HPV vaccination in HIV infection.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252073/) Papillomavirus Res. 2019;8:100174. doi: 10.1016/j.pvr.2019.100174

307. Lin A, Ong KJ, Hobbelen P, et al. Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2017;64: 580–8. doi: 10.1093/cid/ciw845

308. Money DM, Moses E, Blitz S, et al. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. Vaccine. 2016;34: 4799–806. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.016

309. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2017;376: 1223–33.

310. Sadlier C, O’Dea S, Bennett K, Dunne J, Conlon N, Bergin C. Immunological efficacy of pneumococcal vaccine strategies in HIV-infected adults: a randomized clinical trial. Sci Rep. 2016;6: 32076.

311. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. J Infect Dis. 2015;212: 18–27.

312. Chang L, Lim BCW, Flaherty GT, Torresi J.J [Travel vaccination recommendations and infection risk in HIV-positive travellers](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066446/). Travel Med. 2019;26(6): taz034. doi: 10.1093/jtm/taz034

313. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD010056.

314. ФГБУ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ МЗРФ “ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРОТИВ COVID-19” Письмо МЗРФ от 30 октября 2021 г. N 30-4/И/2-17927

315. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116 (Suppl 7A):27S‐43S.

316. Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:377–81.

317. Levine AM, et al. Prevalence and correlates of anemia in a large cohort of HIV-infected women: Women's interagency HIV study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;26(1):28–35.

318. Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. Br J Haematol 2015;171(5):695-709. https://doi.org/10.1111/bjh.13783.

319. O’Brien ME, Kupka R, Msamanga GI, Saathoff E, Hunter DJ and Fawzi WW. Anemia is an independent predictor of mortality and immunologic progression of disease among women with HIV in Tanzania. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 219-225.

320. Fekene TE, Juhar LH, Mengesha CH, Worku DK. Prevalence of cytopenias in both HAART and HAART-naïve HIV infected adult patients in Ethiopia: A cross sectional study. BMC Hematol 2018;18:8. https://doi.org/10.1186/s12878-018-0102-7.

321. Woldeamanuel GG, Wondimu DH. Prevalence of anemia before and after initiation of antiretroviral therapy among HIV infected patients at Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A cross sectional study. BMC Hematol 2018;18:7. https://doi.org/10.1186/s12878-018-0099-y.

322. Haider BA, Spiegelman D, Hertzmark E, Sando D, Duggan C,Makubi A, Sudfeld C, Aris E, Chalamilla GE, Fawzi WW. Anemia, iron deficiency, and iron supplementation in relation to mortality among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Tanzania. Am J Trop Med Hyg 2019;100(6):1512–20.

323. Minchella PA, Armitage AE, Darboe B, Jallow MW, Drakesmith H, Jaye A, Prentice AM, McDermid JM. Elevated hepcidin is part of a complex relation that links mortality with iron homeostasis and anemia in men and women with HIV infection. J Nutr 2015;145(6):1194–201.

324. McDermid JM, Jaye A, Schim van der Loeff MF, Todd J, Bates C, Austin S, Jeffries D, Awasana AA, Whittlex AA, Prentice A. Elevated iron status strongly predicts mortality inWest African adults with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46(4):498–507.

325. Wisaksana R, Sumantri R, Indrati AR, Zwitser A, JusufH, deMastQ, van Crevel R, van der Ven A. Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia. BMC Infect Dis 2011;11:213.

326. Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E, Spiegelman D, Duggan C, Fawzi WW. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. J Nutr 2012;142(2):350–7.

327. Kallianpur AR, Wang Q, Jia P, Hulgan T, Zhao Z, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, Franklin DR, Barnholtz-Sloan J, et al. Anemia and red blood cell indices predict HIV-associated neurocognitive impairment in the highly active antiretroviral therapy era. J Infect Dis 2016;213(7):1065–73.

328. Tenforde MW, Gupte N, Dowdy DW, Asmuth DM, Balagopal A, Pollard RB, Sugandhavesa P, Lama JR, Pillay S, Cardoso SW, et al. C-reactive protein (CRP), interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10), and lipopolysaccharide (LPS) are associated with risk of tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in resourcelimited settings. PLoS One 2015;10(2):e0117424.

329. Armitage AE, Stacey AR, Giannoulatou E, Marshall E, Sturges P, Chatha K, Smith NM, Huang X, Xu X, Pasricha SR, et al. Distinct patterns of hepcidin and iron regulation duringHIV-1,HBV, andHCV infections. Proc Natl Acad Sci 2014;111(33):12187–92.

330. Ezeamama AE, Sikorskii A, Bajwa RK, Tuke R, Kyeyune RB, Fenton JI, Guwatudde D, Fawzi WW. Evolution of anemia types during antiretroviral therapy—implications for treatment outcomes and quality of life among HIV-infected adults. Nutrients 2019;11(4):755.

331. Shet A, Bhavani PK, Kumarasamy N, Arumugam K, Poongulali S, Elumalai S, Swaminathan S. Anemia, diet and therapeutic iron among children living with HIV: a prospective cohort study. BMC Pediatr 2015;15:164.

332. Gordeuk VR, Onojobi G, Schneider MF, Dawkins FW, Delapenha R, Voloshin Y, von Wyl V, Bacon M, Minkoff H, Levine A, et al. The association of serum ferritin and transferrin receptor concentrations with mortality in women with human immunodeficiency virus infection. Haematologica 2006;91(6):739–43.

333. Kupka R, Msamanga GI,Mugusi F, Petraro P, Hunter DJ, Fawzi WW. Iron status is an important cause of anemia in HIV-infected Tanzanian women but is not related to acceleratedHIV disease progression. JNutr 2007;137(10):2317–23.

334. Frosch AEP, Ayodo G, Odhiambo EO, Ireland K, Vulule J, Cusick SE. Iron deficiency is prevalent among HIV-infected Kenyan adults and is better measured by soluble transferrin receptor than ferritin. Am J Trop Med Hyg 2018;99(2):439–44.

335. Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. Clin Ther 2004;26(1):92–7.

336. Parkes-Ratanshi R, Katende D, Levin J, Wakeham K, Heiner G, Kamali A, Lalloo DG. Development of severe anemia and changes in hemoglobin in a cohort of HIV-infected Ugandan adults receiving zidovudine-, stavudine-, and tenofovir-containing antiretroviral regimens. J Int Assoc Provid AIDS Care 2015;14(5):455–62.

337. World Health Organization. Nutrient requirements for people living with HIV [Internet]. 2004 [accessed December 5, 2019]. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/Content\_nutrient\_ requirements.pdf.

338. Eleftheriadis T. Ferroportin in monocytes of hemodialysis patients and its associations with hepcidin, inflammation, markers of iron status and resistance to erythropoietin / T. Eleftheriadis, G. Pissas, M. Remoundou et al // International Urology and Nephrology. – 2014. – Vol. 46. P. 161–167.

339. Бессмельцев С.С. Злокачественные лимфопролиферативные заболевания с анемией: изменение качества жизни пациентов на фоне переливаний донорских эритроцитов и применения рекомбинантного эритропоэтина/ С.С. Бессмельцев, Н.А. Романенко, Н.А. Потихонова, С.А. Тиранова, М.А. Зенина, А.Е. Романенко, Л.Ю. Жигулева, К.М. Абдулкадыров // Клиническая онкогематология. – 2015. - №4. – С. 368-378.

340. Сахин В.Т. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями/ В.Т. Сахин, А.В. Гордиенко, В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, А.В. Сотников, О.А. Рукавицын // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 63 (№3). С. 91–94.

341. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. – М.: Практическая медицина, 2018. – 336 с.

342. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Онкогематология. 2018. - Т. 13 (№1). - С. 45–53. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.

343. Okonko D.O. Erythropoietin resistance contributes to anaemia in chronic heart failure and relates to aberrant JAKSTAT signal transduction / Okonko D.O., Marley S.B., Anker S.D. et al. // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 164 (№3). – P. 359–364.

344. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. The Journal of Physiology. -2011. – Vol. 589 (Pt 6). – P. 1251–1258.

345. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011–1059. doi:10.1056/NEJMra041809.

346. Raj D. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. Semin Arthritis Rheum. 2009;38(5):382–388. doi:10.1016/j. semarthrit.2008.01.006.

347. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20 (2):193–201. doi:10.5588/ijtld.15.0558.

348. Borges HÁ, Weitz IJ, Collins VG, et al. Markers of inflammation and activation of coagulation are associated with anaemia in antiretroviral-treated HIV disease. AIDS. 2014;28(12):1791–1796. doi:10.1097/QAD.0000000000000344.

349. Wisaksana R, de Mast Q, Alisjahbana B, et al. Inverse relationship of serum hepcidin levels with CD4 cell counts in HIV-infected patients selected from an Indonesian prospective cohort study. PLoS One. 2013;8(11):e79904. doi:10.1371/journal. pone.0079904.

350. Takuva S, Maskew M, Brennan AT, Sanne I, MacPhail AP, Fox MP. Anemia among HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in South Africa: improvement in hemoglobin regardless of degree of immunosuppression and the initiating ART regimen. J Trop Med. 2013;2013(2013):1–6. doi:10.1155/2013/162950.

351. Гематология: национальное руководство. Под ред. О. А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 43–149.

352. Van Santen S, Van Dongen-Lases EC, de Vegt F, et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. Arthritis Rheum. 2011. – Vol. 63. – P. 3672-3680. doi: 10.1002/art.30623.

353. Worwood M, May A. Iron deficiency anemia and iron overload. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA (eds). Dacie and Lewis Practical Haematology. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2011. – P. 175-200. doi: 10.1016/B0-44-306660-4/50011-8.

354. Namaste SM, Rohner F, Huang J, Bhushan NL, Flores-Ayala R, Kupka R, Mei Z, Rawat R, Williams AM, Raiten DJ. Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. Am J Clin Nutr 2017;106(suppl\_1):359S–71S.

355. Lynch S, Pfeiffer CM, Georgieff MK, Brittenham G, Fairweather-Tait S, Hurrell RF, McArdle HJ, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-iron review. J Nutr 2018;148(suppl\_1):1001s–67s.

356. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(suppl\_1):S4–8.

357. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей / под. ред. О.А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 352 с.

358. Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. Int Health. 2021 Feb 24;13(2):98-109. doi: 10.1093/inthealth/ihaa036. PMID: 32623456; PMCID: PMC7902680.

359. Passos AM, Treitinger A, Spada C. An overview of the mechanisms of HIV-related thrombocytopenia. Acta Haematol. 2010;124(1):13-8. doi: 10.1159/000313782. Epub 2010 Jul 6. PMID: 20606410.

360. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. Blood Rev. 2002 Mar;16(1):73-6. doi: 10.1054/blre.2001.0188. PMID: 11914001.

361. Blockmans D, Vermylen J. HIV-related thrombocytopenia. Acta Clin Belg. 1992;47(2):117-23. doi: 10.1080/17843286.1992.11718217. PMID: 1321536.

362. Domínguez A, Gamallo G, Garcia R, Lopez-Pastor A, Peña JM, Vazquez JJ. Pathophysiology of HIV related thrombocytopenia: an analysis of 41 patients. J Clin Pathol. 1994 Nov;47(11):999-1003. doi: 10.1136/jcp.47.11.999. PMID: 7829697; PMCID: PMC503060.

363. Young G, Loechelt BJ, Rakusan TA, Nichol JL, Luban NL. Thrombopoietin levels in HIV-associated thrombocytopenia in children. J Pediatr. 1998 Dec;133(6):765-9. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70148-9. PMID: 9842041.

364. Masoet A, Bassa F, Chothia MY. HIV-associated thrombotic thrombocytopaenic purpura: A retrospective cohort study during the anti-retroviral therapy era. J Clin Apher. 2019 Aug;34(4):399-406. doi: 10.1002/jca.21692. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758877.

365. Metcalf Pate KA, Mankowski JL. HIV and SIV Associated Thrombocytopenia: An Expanding Role for Platelets in the Pathogenesis of HIV. Drug Discov Today Dis Mech. 2011 Summer;8(1-2):e25-e32. doi: 10.1016/j.ddmec.2011.10.001. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22577463; PMCID: PMC3346281.

366. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.

367. Методически елинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых, 2020

368. Franchini, M., Veneri, D., & Lippi, G. (2016). Thrombocytopenia and infections. Expert Review of Hematology, 10(1), 99–106. doi:10.1080/17474086.2017.1271319

369. Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 May;14(5):553-568. doi: 10.1080/17512433.2021.1903315. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33724124.

370. Álvarez-Román MT, Rivas Pollmar MI, Bernardino JI, Lozano ML, Martín-Salces M, Fernández-Bello I, Jiménez-Yuste V, Butta NV. Thrombopoietin receptor agonists in conjunction with oseltamivir for immune thrombocytopenia. AIDS. 2016 Apr 24;30(7):1141-2. doi: 10.1097/QAD.0000000000001036. PMID: 27028144.

371. Kowalczyk M, Rubinstein PG, Aboulafia DM. Initial Experience with the Use of Thrombopoetin Receptor Agonists in Patients with Refractory HIV-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura: A Case Series. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015 May-Jun;14(3):211-6. doi: 10.1177/2325957414557266. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25504472.

372. Aslam MI, Cardile AP, Crawford GE. Use of peptide thrombopoietin receptor agonist romiplostim (Nplate) in a case of primary HIV-associated thrombocytopenia. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2014 Jan-Feb;13(1):22-3. doi: 10.1177/2325957413502539. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24036490.

373. Juarez-Salcedo LM, Conde D, Dalia S Successful use of Eltrombopag in a patient with refractory HIV-associated imune hrombocytopenic purpura // Cancer Reports and Reviews. 2020.

374. Tyler DS, Shaunak S, Bartlett JA, Iglehart JD. HIV-1-associated thrombocytopenia. The role of splenectomy. Ann Surg. 1990 Feb;211(2):211-7. doi: 10.1097/00000658-199002000-00014. PMID: 2405794; PMCID: PMC1357966.

375. Lord RV, Coleman MJ, Milliken ST. Splenectomy for HIV-related immune thrombocytopenia: comparison with results of splenectomy for non-HIV immune thrombocytopenic purpura. Arch Surg. 1998 Feb;133(2):205-10. doi: 10.1001/archsurg.133.2.205. PMID: 9484736.

376. Lamers SL, Fogel GB, Huysentruyt LC, McGrath MS. HIV-1 nef protein visits B-cells via macrophage nanotubes: a mechanism for AIDS-related lymphoma pathogenesis? Curr HIV Res. 2010 Dec;8(8):638-40. doi: 10.2174/157016210794088209. PMID: 21067513; PMCID: PMC3471533.

377. Noy A. HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma. Cancer J. 2020 May/Jun;26(3):260-268. doi: 10.1097/PPO.0000000000000448. PMID: 32496459.

378. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, Mayer KH, Moore RD, Kitahata MM, Eron JJ, Richards KL. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. J Natl Cancer Inst. 2013 Aug 21;105(16):1221-9. doi: 10.1093/jnci/djt158. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23892362; PMCID: PMC3748003.

379. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, Wohl AR, Tulpule A, Nathwani BN, Gill PS. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood. 2000 Dec 15;96(13):4084-90. PMID: 11110677.

380. Noy A. HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma. Cancer J. 2020 May/Jun;26(3):260-268. doi: 10.1097/PPO.0000000000000448. PMID: 32496459.

381. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Bohlius J, Schmidlin K, et al. Incidence and risk factors ofHIV-relatednon-Hodgkin's lymphoma inthe era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. Antivir Ther. 2009;14: p. 1065–74.

382. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. AIDS. 2007;21: 1957–1963.

383. Landgren O, Goedert JJ, Rabkin CS, et al. Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma. J Clin Oncol . 2010;28:773–779.

384. Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:1303–1314.

385. Wong HL, Breen EC, Pfeiffer RM, et al. Cytokine signaling pathway polymorphisms and AIDS-related non-Hodgkin lymphoma risk in the multicenter AIDS cohort study. AIDS. 2010;24:1025–1033.

386. MartorelliD, Muraro E,MastorciK,etal. AnaturalHIV p17 proteinvariantup-regulatestheLMP-1EBVoncoproteinandpromotesthegrowthof EBV-infected B-lymphocytes: implications for EBV-driven lymphomagenesis in the HIV setting. Int J Cancer. 2015;137:1374–1385.

387. Sall FB, El Amine R, Markozashvili D, et al. HIV-1 Tat protein induces aberrant activation of AICDA in human B-lymphocytes from peripheral blood. J Cell Physiol. 2019;234:15678–15685.

388. GerminiD,TsfasmanT,KlibiM,etal.HIVTatinducesaprolongedMYC relocalization next to IGH in circulating B-cells. Leukemia. 2017;31: 2515–2522.

389. El-Amine R, Germini D, Zakharova VV, et al. HIV-1 Tat protein induces DNA damage in human peripheral blood B-lymphocytes via mitochondrial ROS production. Redox Biol. 2018;15:97 –108.

390. Srivastava DK, TendlerCL,MilaniD, etal. TheHIV-1transactivator protein Tat is a potent inducer of the human DNA repair enzyme betapolymerase. AIDS. 2001;15:433–440.

391. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in CaucasianindividualsbearingmutantallelesoftheCCR-5chemokinereceptor gene. Nature. 1996;382:722–725.

392. RabkinCS,YangQ,GoedertJJ,etal.Chemokine and chemokine receptor gene variants and riskofnon-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1–infected individuals. Blood. 1999;93:1838–1842.

393. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Châtelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K, Tulliez M, Salmon-Céron D, Boué F, Costagliola D, Raphaël M. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. Blood. 2001 Oct 15;98(8):2339-44. doi: 10.1182/blood.v98.8.2339. PMID: 11588028.

394. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, Kaplan LD, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galicier L, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Oriol A, Navarro JT, Dunleavy K, Little RF, Ratner L, Garcia O, Morgades M, Remick SC, Noy A, Sparano JA. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. Blood. 2013 Nov 7;122(19):3251-62. doi: 10.1182/blood-2013-04-498964. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24014242; PMCID: PMC3821722.

395. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, Glass B, Scott DW, Gascoyne RD, Connors JM, Ziepert M, Pfreundschuh M, Loeffler M, Savage KJ. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. J Clin Oncol. 2016 Sep 10;34(26):3150-6. doi: 10.1200/JCO.2015.65.6520. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27382100.

396. B-cell Lymphomas. NCCN. Date Views 12/08/2021 www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480

397. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, Wachsman W, Aboulafia D, Noy A, Henry DH, Von Roenn J, Dezube BJ, Remick SC, Shah MH, Leichman L, Ratner L, Cesarman E, Chadburn A, Mitsuyasu R; AIDS Malignancy Consortium. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2010 Apr 15;115(15):3008-16. doi: 10.1182/blood-2009-08-231613. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20023215; PMCID: PMC2858478.

398. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655.

399. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood. 2005 Sep 1;106(5):1538-43. doi: 10.1182/blood-2005-04-1437. Epub 2005 May 24. PMID: 15914552; PMCID: PMC1895225.

400. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Sep 1;24(25):4123-8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.4684. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16896005.

401. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, Gardella S, López A, Abella E, García M; PETHEMA, GELTAMO, GELCAB and GESIDA Groups. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br J Haematol. 2008 Feb;140(4):411-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06943.x. Epub 2007 Dec 19. PMID: 18162120.

402. Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, Baiocchi R, Reid E, Ratner L, Wagner-Johnston N, Kaplan L; AIDS Malignancy Consortium. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. Blood. 2015 Jul 9;126(2):160-6. doi: 10.1182/blood-2015-01-623900. Epub 2015 May 8. PMID: 25957391; PMCID: PMC4497960.

403. Kassam S, Bower M, Lee SM, de Vos J, Fields P, Gandhi S, Nelson M, Montoto S, Tenant-Flowers M, Burns F, Marcus R, Edwards SG, Cwynarski K. A retrospective, multi-center analysis of treatment intensification for human immunodeficiency virus-positive patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Sep;54(9):1921-7. doi: 10.3109/10428194.2012.754024. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23206228.

404. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, Toomey CE, Neuberg D, Michaelson JS, Hochberg EP, Abramson JS. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1859-64. doi: 10.1093/annonc/mdq677. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339382.

405. Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, Clawson SM, Stenning SP, Yule CL, Jack AS; UK National Cancer Research Institute Lymphoma Clinical Studies Group; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). Blood. 2008 Sep 15;112(6):2248-60. doi: 10.1182/blood-2008-03-145128. Epub 2008 Jul 8. PMID: 18612102; PMCID: PMC2532802.

406. Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, Shipp M. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. Leuk Lymphoma. 2004 Apr;45(4):761-7. doi: 10.1080/1042819031000141301. PMID: 15160953.

407. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemeister FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006 Apr 1;106(7):1569-80. doi: 10.1002/cncr.21776. PMID: 16502413.

408. Holte H, Leppä S, Björkholm M, Fluge O, Jyrkkiö S, Delabie J, Sundström C, Karjalainen-Lindsberg ML, Erlanson M, Kolstad A, Fosså A, Ostenstad B, Löfvenberg E, Nordström M, Janes R, Pedersen LM, Anderson H, Jerkeman M, Eriksson M. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. Ann Oncol. 2013 May;24(5):1385-92. doi: 10.1093/annonc/mds621. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23247661.

409. Gupta NK, Nolan A, Omuro A, Reid EG, Wang CC, Mannis G, Jaglal M, Chavez JC, Rubinstein PG, Griffin A, Abrams DI, Hwang J, Kaplan LD, Luce JA, Volberding P, Treseler PA, Rubenstein JL. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Neuro Oncol. 2017 Jan;19(1):99-108. doi: 10.1093/neuonc/now155. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27576871; PMCID: PMC5193026.

410. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, Buhk T, Stellbrink HJ, Horst HA, Jäger H, Rosenkranz T. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. AIDS. 2001 Nov 9;15(16):2119-27. doi: 10.1097/00002030-200111090-00007. PMID: 11684931.

411. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. AIDS. 2003 Aug 15;17(12):1787-93. doi: 10.1097/00002030-200308150-00007. PMID: 12891064.

412. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, Bryant M, Millar JL, Brew BJ, Quinn DI. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. Cancer. 2004 Jun 15;100(12):2627-36. doi: 10.1002/cncr.20300. PMID: 15197806.

413. Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Tanuma J, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. Eur J Haematol. 2010 Jun;84(6):499-505. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01424.x. Epub 2010 Feb 9. Erratum in: Eur J Haematol. 2010 Sep;85(3):277. Tanuma, Junko [added]. PMID: 20132301.

414. Brandsma D, Bromberg JEC. Primary CNS lymphoma in HIV infection. Handb Clin Neurol. 2018;152:177-186. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00014-1. PMID: 29604975.

415. Wong, A.B. and A.D. Tseng, 2014. HIV Oncology Handbook. Antiretroviral Interactions with Chemotherapy Regimens.

416. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood. 2003 Jun 15;101(12):4653-9. Epub 2003 Feb 27.

417. Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, Clawson SM, Stenning SP, Yule CL, Jack AS; UK National Cancer Research Institute Lymphoma Clinical Studies Group; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). Blood. 2008 Sep 15;112(6):2248-60. Epub 2008 Jul 8.

**Приложение А1. Состав рабочей группы**

**Афонина 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

**Белова Елена Геннадьевна\*\*** – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист отделения профилактики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Бессараб Тимур Петрович\*\* –** кандидат медицинских наук, заведующий отделением профилактики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Волова Людмила Анатольевна** – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Уральского федерального округа, главный врач ГБУЗ «Ямало Ненецкий окружной центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями»

**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

**Галлиулин Нияз Ильясович**\* – кандидат медицинских наук, Главный врач ГАУЗ «Республиканский центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ Республики Татарстан»

**Гейне Маргарита Дмитриевна\*\* –** врач клинической лабораторной диагностики Центральной лаборатории диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Гусев Денис Александрович** – доктор медицинских наук профессор, главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Северо-Западного Федерального округа. Главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина».

**Долгушина Наталия Витальевна** – доктор медицинских наук профессор, заместитель директора – руководитель Департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Зюзя Юлия Рашидовна** – кандидат медицинских наук, заведующая централизованным патологоанатомическим отделением ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»

**Карев Вадим Евгеньевич** – заведующий лабораторией патоморфологии и руководитель научно-исследовательского отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА

**Козырев Олег Анатольевич\*** – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по проблемам ВИЧ-инфекции Южного Федерального Округа. Главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной центр профилактики и борьбы со СПИД и ИЗ»

**Корсак Владислав Станиславович** – доктор медицинских наук профессор, генеральный директор АО «Международный центр репродуктивной медицины», президент ООО «Российская ассоциация репродукции человека» (РАРЧ)

**Кузнецова Анна Валерьевна\*** – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по проблемам ВИЧ-инфекции Дальневосточного Федерального Округа. Главный врач КГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства Хабаровского края

**Латышева Инга Борисовна**\* – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России

**Литвинова Наталья Геннадьевна\*\*** – врач-инфекционист поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Набиуллина Динара Ринатовна\*\*** – врач-инфекционист поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Нагибина Маргарита Васильевна\*\*** – доктор медицинских наук, врач-инфекционист отделения профилактики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Назаренко Татьяна Алексеевна** – доктор медицинских наук профессор, директор института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Ольшанский Александр Яковлевич\*\* –** кандидат медицинских наук, заведующий Центральной лабораторией диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Пархоменко Юрий Георгиевич** – доктор медицинских наук профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ», главный научный сотрудник Института Морфологии человека

**Плотникова Юлия Кимовна\*** – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

**Подымова Анжелика Сергеевна\*** – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»

**Позднякова Лариса Леонидовна** – главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Сибирского федерального октуга, главный врач ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»

**Пронин Александр Юрьевич\*** – кандидат медицинских наук, главный врач Государственного казённого учреждения здравоохранения Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»

**Радзиховская Маргарита Владимировна\*** – главный врач ГБУЗ «Челябинский областной центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями»

**Розенберг Владимир Яковлевич\* –** кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России

**Серебряков Егор Михайлович\*\*** – заведующий организационно-методическим отделом по ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения города Москвы и Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Сивачева Ираида Леонидовна**\* –главный врач ГБУЗ Псковской области «Центр профилактики и борьбы со СПИД»

**Цинзерлинг Всеволод Александрович** – доктор медицинских наук профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии Центра доклинических и трансляционных исследований, профессор лечебного факультета ФГБУ Северо-Западного федерального медицинского центра им. В.А. Алмазова МЗ РФ, руководитель Городского центра инфекционной патологии на базе СПбГУЗ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, профессор Санкт-Петербургского университета

**Цыганова Елена Валерьевна\*\*** – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по проблемам ВИЧ-инфекции Центрального Федерального округа, заместитель главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Департамента

здравоохранения города Москвы, заведующая научно-клиническим отделом Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

**Штанев Денис Владимирович**\* – главный внештатный специалист Северо-Кавказского федерального округа, главный врач ГБУЗ «Ставропольский краевой специализированный центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями»

**Юрин Олег Геральдович\*** – доктор медицинских наук профессор, заместитель руководителя Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Яппаров Рафаэль Галиевич** – главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Приволжского Федерального округа, главный врач ГБУЗ «Республиканский центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями» Республики Башкортостан.

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

\*\* является членом Национальной вирусологической ассоциации

**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 валидизации 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 неё 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:

инфекционные болезни;

терапия;

общая врачебная практика (семейная медицина);

акушерство и гинекология;

эпидемиология;

клиническая лабораторная диагностика.

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

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1. | Систематические обзоры исследований с контролем референcным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2. | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3. | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4. | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5. | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** | **Расшифровка** |
| 1. | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2. | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3. | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4. | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль» |
| 5. | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

|  |  |
| --- | --- |
| **УУР** | **Расшифровка** |
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Порядок обновления клинических рекомендаций – один раз в два года.

**Приложение А3. Связанные документы**

**ВИЧ-инфекция и законодательство Российской Федерации**

Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

Федеральный закон от 24.11.1995 г. № 181-ФЗ (ред. от 29.07.2018) "О социальной защите инвалидов в Российской Федерации".

Федеральный закон от 30.03.1995 г. № 38-ФЗ "О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)".

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08.11.2012 года № 689 "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)".

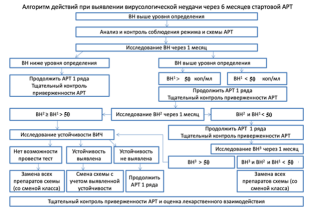
Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 г. № 930н "Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы".

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.05.2015 г. № 280н "О внесении изменений в Порядок организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы, утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. N 930н".

Постановление Главного Государственного санитарного врача РФ от 21.07.2016 г. № 95 "О внесении изменений в СП 3.1.5.2826-10 Профилактика ВИЧ-инфекции".

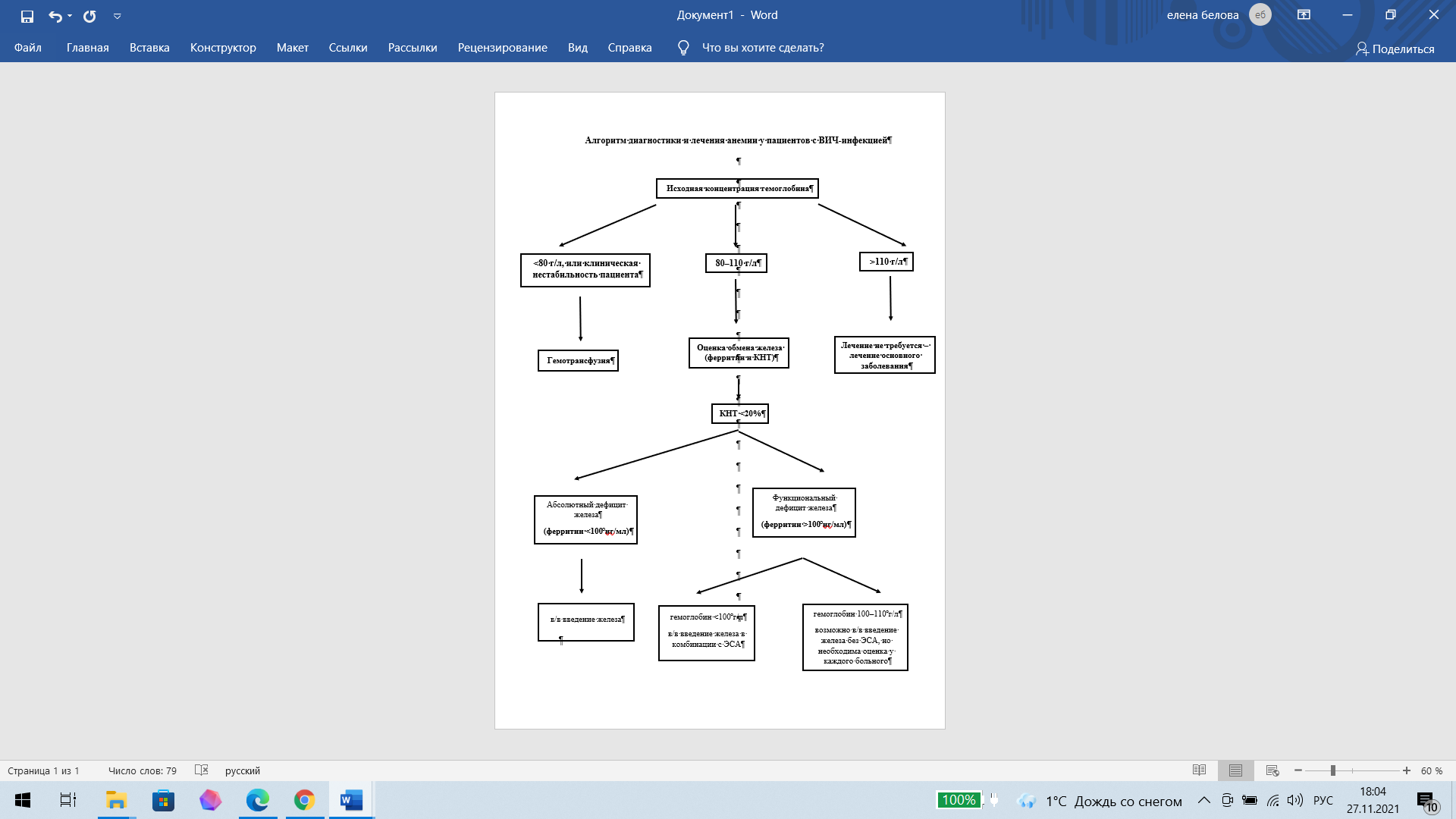
**Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

**Б**. Рисунок 1 Алгоритм действий при выявлении вирусологической неэффективности через 6 мес стартовой АРТ



Алгоритм коррекции анемии у ВИЧ-больных [357].

Рисунок 2



**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 приём препаратов и необходимость выработки максимальной приверженности наблюдению и лечению, при каждом визите оценивается понимание цели терапии пациентом и его индивидуальная удовлетворённость лечением. Оценка включает активный поиск нежелательных явлений длительной АРТ и психологических препятствий к соблюдению режима лечения, невнимание к которым приведёт 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 АИС 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 её дальнейшую сборку;

- ненуклеозидные 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)**

**Под схемами первого ряда понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали АРТ. Схема АРТ первого ряда обычно включает 2 НИОТ (нуклеозидная основа) и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИИ или ИП, комбинированный с ритонавиром\*\* (усиленный ИП – ИП/r). К схемам первого ряда относятся и те схемы, которые были назначены пациенту при смене стартовых взамен первоначальных схем первого ряда (предпочтительные или альтернативные, или схемы для особых случаев), если причины изменения схемы не связаны с неэффективностью терапии (например, в результате непереносимостьи АРВП, приема дополнительных лекарственных препаратов и др.).**

**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 приёма, экономичность, в том числе для отдельных групп пациентов.**

**Альтернативные схемы назначают, если по какой-то причине назначение предпочтительной схемы невозможно. Альтернативные схемы уступают предпочтительным по какому-либо параметру или менее изучены.**

**При невозможности назначения предпочтительных или альтернативных схем ввиду наличия у пациента состояния, соответствующего особому случаю применяют нестандартные схемы лечения. 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.**

**При выборе схемы лечения для конкретного пациента с позиции «общественного здравоохранения» рекомендуется сначала рассмотреть возможность назначения предпочтительных схем.**

**Приложение Г2. Информированное согласие**

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

Я\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(Ф.И.О., домашний адрес, контактный телефон)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

настоящим подтверждаю своё добровольное согласие на моё лечение лекарственными препаратами, направленными на предотвращение прогрессирования ВИЧ-инфекции:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Я подтверждаю, что мне разъяснено:

что предложенная мне антиретровирусная терапия назначена по клиническим и лабораторным показаниям, и направлена на подавление размножения вируса иммунодефицита человека в моем организме, замедление прогрессирования ВИЧ инфекции, что позволит увеличить продолжительность и улучшить качество моей жизни.

что на сегодняшний день не существует лечения, позволяющего излечиться от ВИЧ инфекции.

что все антиретровирусные препараты, назначенные мне, разрешены к применению в Российской Федерации и предоставляются на бесплатной основе.

что антиретровирусные препараты, как и другие лекарственные препараты, могут вызывать нежелательные явления, информация о которых предоставлена мне лечащим врачом.

что назначенная мне антиретровирусная терапия может быть прекращена по моему собственному желанию или решению лечащего врача из-за несоблюдения мною режима приёма препаратов и/или графика обследования.

Я обязуюсь:

согласно графику, установленному лечащим врачом, проходить лабораторные обследования и консультаций, в целях своевременного мониторинга, назначенного мне лечения;

принимать назначенные мне лекарственные препараты в соответствии с режимом приёма 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. Информированный отказ**

**Отказ от видов медицинских вмешательств,**

**включённых в перечень определённых видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача**

**и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи и/или антиретровирусной терапии**

Я, \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (Ф.И.О. гражданина)

"\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ г. рождения, зарегистрированный(ая) по адресу: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (адрес места жительства гражданина)

при оказании мне первичной медико-санитарной помощи в

*(название медицинской организации)*

отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, включённых в Перечень определённых видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утверждённый приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. N390н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 мая 2012 г. N24082) (далее – виды медицинских вмешательств):

1. Опрос, в том числе выявление жалоб, сбор анамнеза

2. Осмотр, в том числе пальпация, перкуссия, аускультация, вагинальное исследование (для женщин), ректальное исследование.

3. Антропометрические исследования.

4. Термометрия.

5. Тонометрия.

6. Неинвазивные исследования органов зрения и зрительных функций. 7. Неинвазивные исследования органов слуха и слуховых функций.

8. Исследование функций нервной системы (чувствительной и двигательной сферы). 9. Лабораторные методы обследования, в том числе клинические, биохимические, бактериологические, вирусологические, иммунологические.

10. Функциональные методы обследования, в том числе электрокардиография. 11. Рентгенологические методы обследования, в том числе флюорография (для лиц старше 15 лет) и рентгенография, ультразвуковые исследования.

12. Введение лекарственных препаратов по назначению врача, в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрикожно.

13. Антиретровирусная терапия.

14. Другое: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (наименование другого вида медицинского вмешательства)

Медицинским работником \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (должность, Ф.И.О. медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснено состояние моего здоровья, диагноз, изложены цели, характер, необходимость проведения диагностических и лечебных мероприятий. Разъяснено, что предложенная мне антиретровирусная терапия направлена на подавление размножения вируса иммунодефицита человека в моем организме, замедление прогрессирования ВИЧ-инфекции, что позволит увеличить продолжительность и улучшить качество моей жизни. Разъяснено, что предоставление антиретровирусных препаратов осуществляется на бесплатной основе. Мне разъяснены и понятны возможные последствия отказа от медицинского вмешательства/антиретровирусной терапии(*нужное подчеркнуть*), в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния), что отказ от антиретровирусной терапии у меня может привести к прогрессированию ВИЧ-инфекции с развитием угрожающих жизни проявлений, таких как генерализованный туберкулёз, пневмоцистная пневмония, поражения центральной нервной системы различными инфекциями, развитие онкологических заболеваний и др. вплоть до гибели. Разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении медицинского вмешательства, в отношении которого оформлен настоящий отказ, я имею право оформить

информированное добровольное согласие на такой вид медицинского вмешательства. Настоящим я подтверждаю свой добровольный отказ от проведения мне антиретровирусной

терапии, последствия отказа мне разъяснены, ответственность за состояние моего здоровья беру на себя.

**Причина отказа:**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(подпись) (Ф.И.О. гражданина)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(подпись) (Ф.И.О. медицинского работника)

«\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_года

**Приложение Г4. Опросник по оценке приверженности АРТ**

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

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

\_\_\_\_\_\_\_ раз

**2. Нарушение времени приёма 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 мес (отметьте 1 пункт) Очень плохо

Плохо

Удовлетворительно

Хорошо

Очень хорошо

Прекрасно

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

Пожалуйста, поставьте крестик на линии внизу в том месте, которое наиболее соответствует количеству АРВП, которое Вы приняли за последний мес. 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 приём Вашего антиретровирусного препарата? Сегодня

Вчера

На этой неделе

На прошлой неделе

Менее, чем мес назад

Более, чем мес назад

Я никогда не пропускал(а) приём препаратов

**Приложение Г5. Дозирование АРВП в зависимости от клиренса креатинина**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **АРВП** | **Скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), мл/мин** | | | | **Гемодиализ** |
| **≥ 50**  **стандартная доза** | **30 - 49** | **10 - 29** | **< 10** |
| **НИОТ** | | | | | |
| ABC\*\* | 300 мг 2 раза в сут | Изменение дозы не требуется | | | |
| ZDV\*\* | 300 мг 2 раза в сут | Изменение дозы не требуется | | 100 мг 3 раза в сут | 100 мг 3 раза в сут1 |
| ddI\*\* ≥ 60 кг  (капсулы) | 400 мг 1 раз в сут (при КК≥ 60) | 200 мг 1 раз в сут | 125 мг 1 раз в сут | 125 мг 1 раз в сутки (капсулы) 100мг 1 раз в сутки (только порошковая форма) | 100 мг 1 раз в сут (только  порошковая форма)1 |
| ddI\*\* < 60 кг  (капсулы) | 250 мг 1 раз в сут (при КК≥ 60) | 125 мг 1 раз в сут | 125 мг 1 раз в сут | 75 мг 1 раз в сут (только  порошковая форма) | 75 мг 1 раз в сут (только  порошковая форма)1 |
| #d4T\*\* | 30 мг 2 раза в сут  (доза 40 мг не используется, ввиду высокой токсичности)  [1, 2] | 15 мг 2 раза в сут | 15 мг 2 раза в сут | 15 мг 2 раза в сут | 15 мг 2 раза в сут1 |
| FTC | 200 мг 1 раз в сут | 200 мг каждые 48 часов | 200 мг каждые  72 часа (при КК 15-29 мл/ мин) | 200 мг каждые 96 час | 200 мг каждые  96 час1 |
| TDF\*\* | 300 мг 1 раз в сут | 300 мг каждые 48 час | 300 мг каждые  72-96 час | противопоказан 2 | 300 мг каждые 7 дней или после суммарного 12- часового курса гемодиализа1 |
| 3TC\*\* | 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки | 150 мг 1 раз в сутки | 150мг в первый день, затем100 мг 1 раз в сутки (при КК 15-29 мл/мин) | 50 мг в первый день, далее 25 мг 1 раз в сутки | 50 мг в первый день, далее 25 мг 1 раз в сутки1 |
| **Комбинированные формы НИОТ** | | | | | |
| ABC/3TC\*\* | 600/300 мг 1 раз в сутки | Использование комбинированной формы не рекомендуется | | | |
| ZDV/3TC\*\* | 300/150 мг 2 раза в сутки | Использование комбинированной формы не рекомендуется | | | |
| ABC/3ТС/AZT \*\* | 300/150/300 мг 2 раза в сутки | Использование комбинированной формы не рекомендуется | | | |
| TDF/FTC | 300/200 мг 1 раз в сутки | 300/200 мг каждые 48 часов | Не рекомендуется | | |
| **ННИОТ** | | | | | |
| EFV\*\* | 600 мг 1 раз в сутки | Изменение дозы не требуется | | | |
| ETR\*\* | 200 мг 2 раза в сутки | Изменение дозы не требуется | | | |
| NVP\*\* | 200мг 1 раз в сутки 14 дней, затем по 200 мг 2 раза в сутки | Изменение дозы не требуется. Для пациентов на гемодиализе необходимо использовать 200мг препарата дополнительно после каждого сеанса. | | | |
| DOR | 100 мг 1 раз в сутки | При легком, среднем и тяжелом снижении КК, изменение дозы не 2  требуется . Для ХБП на последней стадии и пациентов, получающих гемодиализ фармакокинетика данного препарата не изучалась, поэтому в данном случае его использование не рекомендуется | | | |
| RPV/TDF/FTC\*\* | 25/300/200 мг 1 раз в сутки | Противопоказано | | | |
| DOR/3TC/TDF | 100/300/245 мг  1 раз в сутки | Противопоказано | | | |
| **ИП** | | | | | |
| ATV\*\*/r\*\* | 300/100 мг 1 раз в сутки | 2  Изменение дозы не требуется  Изменения дозы требуются только для пациентов на гемодиализе: пациентам, впервые получающим АРТ, рекомендовано 300мг в сочетании с 100мг ритонавира\*\*. Для пациентов, ранее принимавших арт и находящихся на гемодиализе, не рекомендуется назначать данный препарат. | | | |
| DRV\*\*/r\*\* | 800/100 мг 1 раз в сутки 600/100 мг 2 раза в сутки | Изменение дозы не требуется2 | | | |
| FPV\*\*/r\*\* | 700/100 мг 2 раза в сутки | Изменение дозы не требуется2 | | | |
| LPV/r\*\* | 400/100 мг 2 раза в сутки | Изменение дозы не требуется2 | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **АРВП** | **Скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина), мл/мин** | | | | **Гемодиализ** |
| **≥ 50**  **стандартная доза** | **30 - 49** | **10 - 29** | **< 10** |
| SQV\*\*/r\*\* | 1000/100 мг 2 раза в сутки | Изменение дозы не требуется2 | | | |
| **ИИ** | | | | | |
| RAL\*\* | 400 мг 2 раза в сутки | Изменение дозы не требуется2 | | | |
| BIC/FTC/TAF | 50/200/25 мг  1 раз в сутки | Изменение дозы не требуется2 | Не рекомендуется | | |

1 2

после гемодиализа; данные, полученные у пациентов, ограничены; фармакокинетические исследования показали отсутствие необходимости изменения доз

**Приложение Г6. Смена АРВП при развитии лекарственной непереносимости**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **АРВП** | **Основные типы токсичности** | **Факторы риска** | **Выбор других АРВП** |
| ABC\*\* | Реакция гиперчувствительности | Присутствие гена HLA B\*5701 | TDF\*\*, ZDV\*\*, d4T\*\*, ddI\*\* |
| ATV\*\*/r\*\* | Отклонения от нормы на электрокардиограмме (удлинение интервала PR) | Предшествующее поражение проводящей системы.  Параллельный приём других препаратов, которые могут удлинять интервал PR. | LPV/r\*\* или FPV\*\*/r\*\* или DRV\*\*/r\*\*.  Если противопоказаны усиленные ИП, а ННИОТ неэффективны, следует рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов интегразы |
| Непрямая гипербилирубинемия (клинические проявления желтухи) | Фоновое заболевание печени. Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС. Параллельный приём гепатотоксичных препаратов. |
| Почечнокаменная болезнь и риск недоношенности | Факторы риска неизвестны. |
| ZDV\*\* | Анемия, нейтропения, миопатия, липоатрофия или липодистрофия | Исходная анемия или нейтропения. Количество CD4 ≤200 мкл-1 | TDF\*\*, ABC\*\* |
| Лактоацидоз или тяжёлая гепатомегалия с гиперстеатозом | ИМТ >25 (или масса тела >75 кг). Продолжительное использование аналогов нуклеозидов. Беременность. |
| d4T\*\* | Периферическая нейропатия, липоатрофия или липодистрофия | Возраст более 40 лет Количество CD4 ≤200 мкл . Параллельный приём изониазида или  -1  ddI. | TDF\*\*, AZT\*\*, ABC\*\* |
| Лактоацидоз или тяжёлая гепатомегалия с гиперстеатозом, острый панкреатит | ИМТ >25 (или масса тела >75 кг). Продолжительное использование аналогов нуклеозидов. Беременность. |
| DRV\*\*/r\*\* | Гепатотоксичность | Фоновое заболевание печени. Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС. Параллельный приём гепатотоксичных препаратов | ATV\*\*/r\*\*, LPV/r\*\*, ИИ. Если DRV\*\*/r\*\* входит в состав АРТ третьего ряда, возможности ограничены. |
| Тяжёлые 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).  Приём препарата в дневное время | NVP\*\*, ESV\*\*  При непереносимости NVP\*\* - DOR или усиленные ИП. |
| Гепатотоксичность | Фоновое заболевание печени.  Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС. Параллельный приём гепатотоксичных препаратов |
| Конвульсии | Судороги в анамнезе |
| Реакция гиперчувствительности, синдром Стивенса-Джонсона. Потенциальный риск врождённых дефектов нервной трубки (очень  низкий риск у человека).  Гинекомастия у мужчин | Факторы риска неизвестны |
| ETR\*\* | Тяжёлые кожные реакции и реакция гиперчувствительности. | Неизвестно. | Ингибиторы интегразы. |
| LPV/r\*\* | Отклонения от нормы на электрокардиограмме (удлинение интервала PR и QT) | Предшествующее поражение проводящей системы.  Параллельный приём других препаратов, которые могут удлинять интервал PR. | ATV\*\*/r\*\* или FPV\*\*/r\*\* или DRV\*\*/r\*\*.  Если противопоказаны усиленные ИП, а ННИОТ неэффективны, следует рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов интегразы |
| Удлинение интервала QT | Врождённый синдром удлинённого интервала QT. Гипокалиемия.  Параллельный приём других препаратов, которые могут удлинять интервал QT |
| Гепатотоксичность | Фоновое заболевание печени.  Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС. Параллельный приём гепатотоксичных препаратов |
| Панкреатит | Поздняя стадия ВИЧ-инфекции |
| Риск недоношенности, липоатрофия или метаболический синдром, дислипидемия, тяжёлая диарея | Факторы риска неизвестны |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **АРВП** | **Основные типы токсичности** | **Факторы риска** | **Выбор других АРВП** |
| NVP\*\* | Гепатотоксичность | Фоновое заболевание печени. Сочетанная инфекция ВГВ и ВГС. Параллельный приём гепатотоксичных препаратов. CD4> 250 мкл у женщин и >400 мкл  -1 -1  у мужчин. Первый мес лечения (или не используется начальная доза). | EFV\*\*. При невозможности назначения EFV\*\* – DOR или усиленные ИП. |
| Тяжёлая кожная реакция и реакция гиперчувствительности (синдром Стивенса-Джонсона) | Факторы риска неизвестны |
| RAL\*\* | Острый некроз скелетных мышц, миопатия, миалгия | Параллельный приём других препаратов, которые повышают риск миопатии и острого некроза скелетных мышц | DTG. |
| TDF\*\* | Дисфункция почечных канальцев, синдром Фанкони | Фоновые заболевания почек. Старший возраст.  ИМТ <18,5 (или масса тела <50 кг). Сахарный диабет без лечения.  Артериальная гипертензия без лечения. Параллельный приём нефротоксичных препаратов или усиленного ИП | ZDV\*\*, d4T\*\*, ABC\*\*, ddI\*\* |
| Снижение минеральной плотности костной ткани | Остеомаляция и патологические переломы в анамнезе. Факторы риска по остеопорозу и нарушению минерализации костной ткани |
| Лактоацидоз или тяжёлая гепатомегалия с гиперстеатозом | Длительное воздействие аналогов нуклеозидов.  Ожирение. |
| Обострение хронического вирусного гепатита В (реактивация) | Отмена TDF\*\*. |

**Комментарии:** *ставудин\*\* (d4T\*\*) может использоваться исключительно в дозировке 30 мг 2 раза в сутки*

***Приложение Д.***

**Определение категории степени риска инфицирования ВИЧ и назначение постконтактной химиопрофилактики медицинским работникам в случае возникновения аварийных ситуаций при работе с кровью и другими биологическими жидкостями, содержащими ВИЧ**

|  |
| --- |
| Какой тип контакта произошел? |
| Попадание на кожу или слизистые, целостность которых нарушена \*\* |
| Попадание на неповрежденную кожу |
| Чрез кожное проникновение |
| Объем |
| Тяжесть |
| Нет необходимости в профилактике |
| Малый (небольшие капли, непродолжитель-ный контакт) |
| Большой (пятна крови большой площади, большая продолжительность контакта) |
| Менее выраженная степень (шовные иглы, поверхностные повреждения) |
| Более выраженная степень (игла для инъекций большого диаметра, глубокое проникновение, видимая кровь на ране, игла вводилась в вену или артерию ВИЧ-инфицированного \*\*\* |
| 1 категория |
| 2 категория |
| 2 категория |
| 3 категория |
| Фактором передачи инфекции является кровь, содержащие кровь жидкости, другой потенциально контагиозный материал (ДПКМ)\* или инструмент, обсемененный вышеперечисленными субстанциями. |
| Был контакт |
| Контакта не было |

\*ДПКМ – сперма, вагинальный секрет, цереброспинальная, синовиальная, плевральная, перитонеальная, перикардиальная, амниотическая жидкость, ткани.

Контакт с ДПКМ расценивается в зависимости от конкретного случая, однако, обычно такой контакт не представляет высокого риска инфицирования медицинского персонала.

\*\*Целостность кожи считается нарушенной, если есть ссадины, дерматит, трещины или открытая рана.

Контакт содержащих вирус материалов с неповреждённой кожей обычно не представляет риска инфицирования, однако, если площадь контакта была большой, и время контакта было продолжительным, следует принять во внимание возможность инфицирования.

\*\*\*Сочетание этих факторов (например, иглы с большим диаметром и глубокое проникновение) предполагает очень высокий риск инфицирования ВИЧ, т.е. относится ко 2, 3 категориям риска инфицирования ВИЧ.

**Постконтактная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции в случае возникновения аварийной ситуации при работе с кровью и другими биологическими жидкостями, содержащими ВИЧ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категория риска инфицирования ВИЧ | ВИЧ-статус  пациента | Рекомендации по проведению пост контактной химиопрофилактики ВИЧ |
| 1 | + | Профилактика не рекомендуется. |
| 2 | + | Проводить химиопрофилактику по схеме антиретровирусной терапии. |
| *3* | *+* | *Риск инфицирования высокий.*  *Проводить химиопрофилактику по схеме антиретровирусной терапии.* |

В период беременности постконтактная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции медицинским работникам проводится по индивидуальной схеме.

##### ПРИЛОЖЕНИЕ Е

**ПРИМЕРЫ РЕКОМЕНДУЕМОГО ПОСТРОЕНИЯ**

**ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА**

1. Основное заболевание: В20.0. ВИЧ-инфекция, ст. 4В, фаза прогрессирования на фоне АРТ. СПИД. (иммунный блот положит. № , дата; количество СD 4+лимфоцитов; СD4/СD8; лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичное заболевание: Генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования с поражением лёгких, печени, почек, селезёнки, надпочечников, поджелудочной железы (милиарная диссеминация), инфильтративно-язвенный туберкулёз кишечника (подвздошная, слепая, ободочная кишка на всем протяжении), туберкулёзный менингоэнцефалит , тотальный казеозный лимфаденит всех групп лимфатических узлов (МБТ мокроты положит., МБТ кала положит., люминесцентная микроскопия №, дата; СМЖ

прижизненно - выявлена ДНК МБТ, ПЦР-исследование №, дата).

Осложнения: Отёк лёгких. Отёк головного мозга. Кахексия.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С (ИФА крови положит. №, дата).

2. Основное заболевание: В20.6. ВИЧ-инфекция, ст. 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ. СПИД. (иммунный блот положит. № , дата; количество CD4; СD4/СD8; лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичное заболевание: Двусторонняя тотальная пневмоцистная пневмония (ШИК положительная реакция экссудата, при иммуногистохимическом исследовании с антителами *Pneumocystis jirovеcii* резко положительная, 8 баллов по Allred).

Осложнения лёгких: Отёк лёгких. Отёк головного мозга.

3. Основное заболевание: В20.8. ВИЧ-инфекция ст. 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ. СПИД. (иммунный блот положит. № , дата; количество СD 4+лимфоцитов; СD4/СD8; лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичное заболевание: Токсоплазмоз головного мозга с поражением теменных, лобных, височных долей (прижизненно в СМЖ выявлена ДНК Toxoplasma gondii, ПЦР-исследование №, дата)

Осложнения: Отёк головного мозга. Кахексия.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит В и С (ИФА крови положит. №, дата).

4. Основное заболевание: В20.5. ВИЧ-инфекция, ст. 4В, фаза прогрессирования на фоне АРТ. СПИД (иммунный блот положит. № , дата; количество СD 4+лимфоцитов; СD4/СD8; лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичное заболевание: Генерализованный криптококкоз с поражением головного мозга (криптококковый лептоменингит (бак. иссл. СМЖ прижизненно выявлены Cr. neoformans, № , дата; гистобактериоскопия - PAS-реакция микотических структур положит.), лёгких, лимфатических узлов.

Осложнения: Отёк и набухание головного мозга.

5. Основное заболевание: В20.7. ВИЧ-инфекция, ст. 5, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ. СПИД. (иммунный блот положит. № , дата; количество СD 4+лимфоцитов; СD4/СD8; лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичные заболевания: Генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования с поражением лёгких, печени, почек, селезёнки, лимфатических узлов (милиарная диссеминация). Полисегментарная пневмоцистная пневмония. Герпетический менингоэнцефалит. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких,

надпочечников, кишечника.

Осложнения: Отёк лёгких. Отёк головного мозга. Кахексия.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С.

6. Основное заболевание: В18.2. Хронический вирусный гепатит С (ИФА крови положит., №, дата) с исходом в микронодулярный цирроз печени, масса печени.

Сочетанное заболевание: В20.7. ВИЧ-инфекция, ст. 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ. СПИД (иммунный блот положит. № , дата; количество СD 4+лимфоцитов; СD4/СD8; лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичные заболевания: Полисегментарная мелкоочаговая бактериальная фибринозно гнойная пневмония (прижизненно в мокроте, бак. иссл. № , дата). Орофарингеальный кандидоз, кандидозный эзофагит.

Осложнения: Синдром портальной гипертензии - спленомегалия (масса селезёнки), варикозное расширение вен пищевода, асцит. Геморрагический синдром - петехиальные кровоизлияния на коже конечностей и туловища, кровоизлияния в слизистой оболочке кишечника, субэпикардиальные, субплевральные; тромбоцитопения. Печёночная недостаточность (иктеричность кожных покровов и слизистый оболочек, ахоличные каловые массы, АСТ, АЛТ, билирубин). Отёк головного мозга. Отёк лёгких. Кахексия.

7. Основное заболевание: Постинъекционная флегмона левой верхней конечности (бак. иссл. S. aureus, посев №, дата)

Фоновое заболевание: Наркомания (по данным анамнеза многолетнее употребление инъекционных наркотических препаратов, постинъекционные свищи в паховых областях, следы множественных инъекций правой кубитальной ямки и предплечья).

Сочетанное заболевание В20.2. ВИЧ-инфекция ст. 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ. СПИД (иммунный блот положит. № , дата; количество СD 4+лимфоцитов; СD4/СD8; лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичное заболевание: Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких, кишечника, головного мозга, надпочечника, почек. В20.2

Осложнения: Септикопиемия - гнойные метастазы и микробные эмболы в головном мозге, почках, лёгких (бак. иссл. S. aureus, посев №, дата), ДВС-синдром. Диффузное альвеолярное поражение лёгких, острая фаза с формированием гиалиновых мембран

8. Основное заболевание: В20.0. ВИЧ-инфекция, ст. 4В, фаза прогрессирования, в отсутствие АРТ. СПИД (иммунный блот положит. №, дата; иммунный статус СD4, СD8, СD4/СD8, №, дата лимфоидное истощение всех групп лимфатических узлов).

Вторичное заболевание: Генерализованный туберкулёз в фазе прогрессирования с поражением лёгких (двусторонний диссеминированный мелкоочаговый туберкулёз, МБТ

##### Приложение Ж

**Схемы противовирусной терапии хронического гепатита С и их продолжительность для разных групп пациентов при ГЕНОТИПЕ 1 ВГС**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Предпочтительная схема** | | **Курс лечения, недели** | **Альтернативная** | **Курс лечения,**  **недели** |
| **Без опыта лечения, без ЦП** | |  |  |  |
| Нарлапревир 100 мг  Ритонавир 100 мг  Даклатасвир 60 мг | | 12 | Элбасвир 50 мг;  Гразопревир 100 мг | 8 |
| Нарлапревир 100 мг  Ритонавир 100 мг  Софосбувир 400 мг | | 12 | Софосбувир400 мг; Ледипасвир90 мг | 8 |
| Дасабувир 250 мг; Омбитасвир 12,5 мг+Паритапревир 75 мг+Ритонавир 50мг | | 8\* |
| **Без опыта лечения, с ЦП** | | | | |
| Софосбувир (400 мг)  Даклатасвир (60 мг)  Рибавирин (200 мг) | | 12 | Глекапревир 100 мг; Пибрентасвир 40 мг | 8 |
| Дасабувир 250 мг; Омбитасвир  12,5 мг + Паритапревир 75 мг + Ритонавир 50 мг | | 12\* |
| **С опытом предшествующего лечения, сопутствующие заболевания, без ЦП** | | | | |
| Дасабувир 250 мг; Омбитасвир  12,5 мг + Паритапревир 75 мг + Ритонавир 50 мг | | 8\* | Глекапревир 100 мг; Пибрентасвир 40 мг | 8 |
| Элбасвир 50 мг;  Гразопревир 100 мг | 12 |
| **С опытом предшествующего лечения, с ЦП** | | | | |
| Софосбувир (400 мг)  Даклатасвир (60 мг)  Рибавирин (200 мг) | | 12 | Глекапревир 100 мг; Пибрентасвир 40 мг | 12 |
| Дасабувир 250 мг; Омбитасвир  12,5 мг + Паритапревир 75 мг + Ритонавир 50 мг | | 12\* |
|  | |  |  |  |
| Генотип | Схема терапии | Курс лечения,  недели | | |
| **Другие** | Софосбувир (400 мг)  Даклатасвир (60 мг) | 12 | | |
| Глекапревир 100 мг;  Пибрентасвир 40 мг | 8 | | |
| Велпатасвир 100 мг;  Софосбувир 400 мг | 12 | | |
| **Без опыта лечения, с ЦП** | | | | |
| **Другие** | Софосбувир (400 мг)  Даклатасвир (60 мг)  Рибавирин (200 мг) | 12 | | |
| Глекапревир 100 мг;  Пибрентасвир 40 мг | 8 | | |
| Велпатасвир 100 мг;  Софосбувир 400 мг | 12 | | |
| **С опытом предшествующего лечения, сопутствующие заболевания, без ЦП** | | | | |
| **Другие** | Софосбувир (400 мг)  Даклатасвир (60 мг) | 12 | | |
| Глекапревир 100 мг;  Пибрентасвир 40 мг | 8\*\* | | |
| **С опытом предшествующего лечения, с ЦП** | | | | |
| **Другие** | Софосбувир (400 мг)  Даклатасвир (60 мг)  Рибавирин (200 мг) | 12 | | |
| Велпатасвир 100 мг;  Софосбувир 400 мг  Рибавирин (200 мг) | 12 | | |
| Глекапревир 100 мг;  Пибрентасвир 40 мг | 12\*\* | | |

\*для генотипа 1б

\*\* курс терапии при Гт 3 - 16 недель