

I. Введение

Регистрируемый в европейских странах рост числа СПИДа у детей (1) требует неотложных действий, направленных на улучшение выживаемости и качества жизни детей, страдающих этим заболеванием.

Ключевой компонент лечения и помощи при ВИЧ-инфекции у детей — предоставление антиретровирусной терапии (АРТ). Правильно подобранные антиретровирусные препараты (АРВ-препараты) для АРТ повышают продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных детей.

У детей АРТ преследует те же цели, что и у взрослых и подростков: продление жизни и улучшение ее качества (см. Протокол 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*»).

Основные принципы АРТ у детей с ВИЧ/СПИДом:

- АРТ должна быть частью комплексной помощи ВИЧ-инфицированным детям.
- АРТ должна быть последовательно связана с мероприятиями, описанными в протоколе 10 «*Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку*».
- Текущую медицинскую помощь должны оказывать педиатры; для наблюдения за течением ВИЧ-инфекции и оценки показаний к АРТ они должны тесно сотрудничать со специалистами по ВИЧ-инфекции у детей.
- Необходимо обеспечить континуум помощи в детском и подростковом возрасте, а также преемственность лечения и помощи в дальнейшем (см. Протокол 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*»).

II. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

1. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей моложе 18 месяцев

У детей моложе 18 месяцев рекомендуется проводить вирусологические исследования, для выявления в плазме ДНК ВИЧ (2), РНК ВИЧ (3–7) и выделенного путем диссоциации из иммунных комплексов антигена р24 (8–10). В последнее время вирусологические исследования стали проще в техническом отношении, а также дешевле и надежнее.

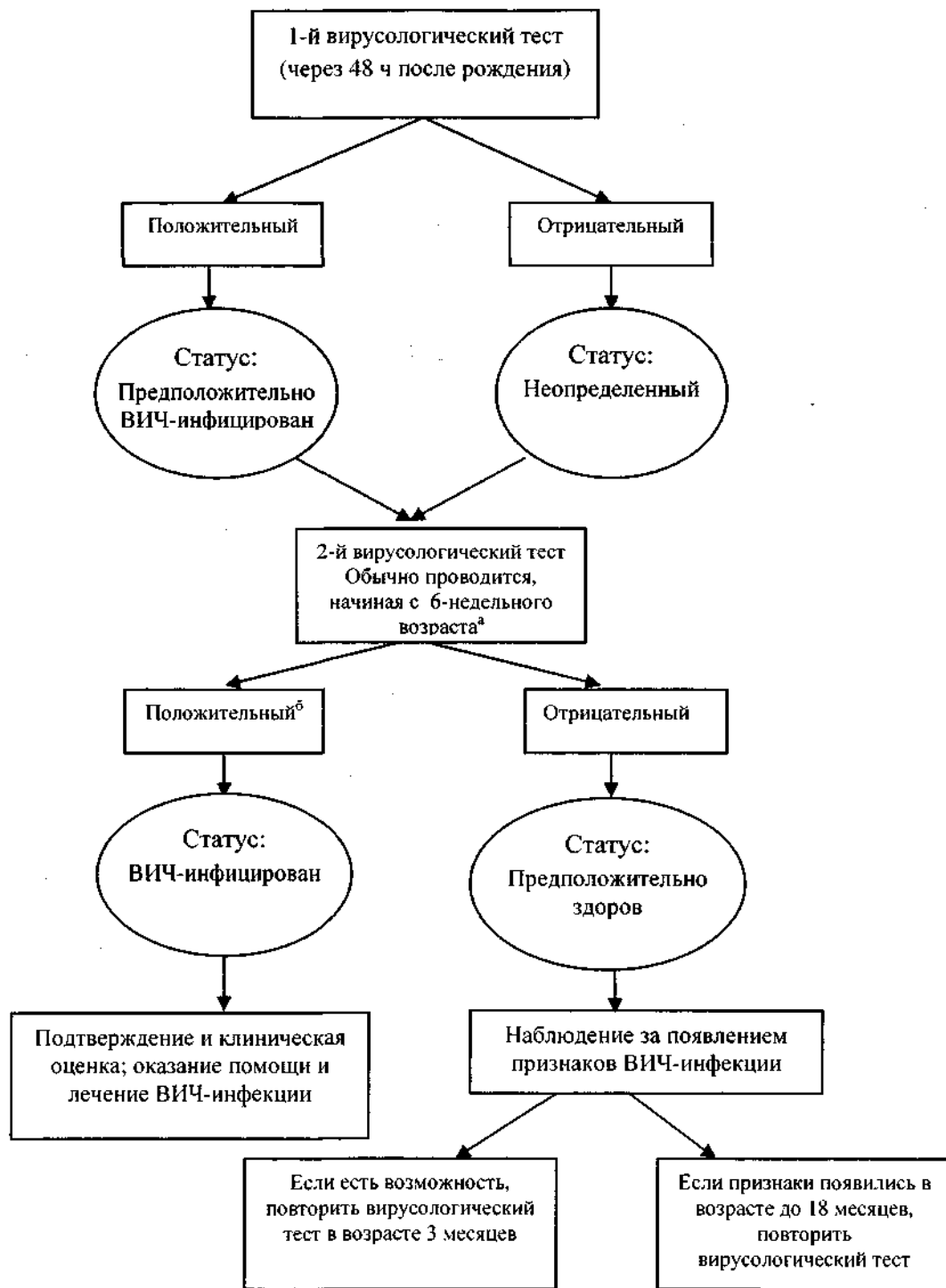
1.1. Диагностика у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании

(См. алгоритм на рис. 1 ниже.)

- Вероятность выявления ВИЧ с помощью ПЦР на ДНК ВИЧ повышается с возрастом; через 48 ч после рождения она составляет 38%. На 28-е сутки жизни чувствительность ПЦР на ДНК ВИЧ составляет 98% (11), а специфичность — 99% (12).
- Положительный результат вирусологического исследования в первые 48 часов жизни позволяет предположить внутриутробное заражение ребенка.
- Если на первой неделе жизни вирусологическое исследование дает отрицательный результат, а впоследствии положительный, считается, что заражение ребенка произошло во время родов (13).
- К возрасту 1 месяца путем определения ДНК или РНК ВИЧ можно подтвердить ВИЧ-инфекцию у большинства инфицированных детей, не получающих грудного вскармливания, а к возрасту 6 месяцев — практически у всех инфицированных детей.
- Пуповинную кровь для исследования не используют, так как она может содержать материнскую кровь.
- Первый вирусологический тест нужно провести у ребенка в роддоме¹, примерно через 48 ч после рождения. Положительный вирусологический тест (обычно тест на ДНК ВИЧ) означает, что ребенок «предположительно ВИЧ-инфицирован»; отрицательный результат в этом возрасте означает неопределенный ВИЧ-статус.
- Второй вирусологический тест нужно провести в возрасте примерно 6 недель. Это ключевое исследование у детей, у которых первый вирусологический тест был отрицательным. Если второй тест оказался положительным, обычно требуется подтверждение результата путем повторного тестирования отдельно взятого образца.
- Второй положительный вирусологический тест свидетельствует о том, что ребенок ВИЧ-инфицирован и должен пройти клиническое обследование для выбора тактики лечения (см. раздел III ниже).
- Если второй тест отрицательный, ребенок считается не инфицированным, однако его ежемесячно осматривают на предмет симптомов ВИЧ-инфекции и, если есть возможность, проводят третье вирусологическое исследование в возрасте 3 месяцев.

¹ В условиях ограниченных ресурсов или отсутствия вирусологических тестов, целесообразнее и экономически эффективнее может быть проведение вирусологического теста в возрасте 6 недель, так как в этом возрасте ВИЧ-статус можно достоверно определить почти у всех детей (см. алгоритм на рис. 1, начиная со второго теста).

Рис. 1. Вирусологическая диагностика ВИЧ-инфекции у младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и находящихся на искусственном вскармливании



^а Если нет возможности провести тестирование через 48 часов после рождения, алгоритм может начинаться с этого этапа.

^б Подтверждающий тест проводят с новым образцом.

1.2. Диагностика у младенцев, находящихся на грудном вскармливании

- В соответствии с рекомендациями Европейского бюро ВОЗ, младенцы, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями не должны получать грудное вскармливание.
- Если возможностей для искусственного вскармливания нет, и ребенок получает грудное вскармливание, вирусологическое исследование можно провести в любое время. Если результат отрицательный, повторное тестирование, подтверждающее, что ребенок не инфицирован ВИЧ, нужно провести не ранее чем через 6 недель после полного прекращения кормления грудью.

1.3. Диагностика у младенцев, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов в процессе ППМР

- Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) с помощью АРВ-препаратов не влияет на результаты исследования на ДНК ВИЧ, так как вирусная ДНК продолжает выявляться в мононуклеарах периферической крови инфицированного ребенка.
- ППМР с помощью АРВ-препаратов может снижать чувствительность исследования на РНК ВИЧ. Поэтому, если РНК ВИЧ у ребенка, получающего профилактическое лечение, не обнаружена, исследование повторяют не раньше чем через 2 недели после его окончания.

1.4. Диагностика у младенцев, рожденных женщинами, получающими АРТ

- Если женщина получает АРТ, к моменту родов вирусная нагрузка (ВН) у нее была низкая или неопределимая и она не кормит ребенка грудью, риск заражения ребенка низкий (14).
- Если мать получает АРТ и кормит ребенка грудью, у ребенка в крови обнаруживаются достаточно высокие концентрации АРВ-препаратов. Влияет ли это на выявление вирусной РНК у ребенка, неизвестно.
- АРТ у матери на выявление у ребенка вирусной ДНК не влияет.

2. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей в возрасте ≥ 18 месяцев

- К возрасту 12 месяцев большинство детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, но не заразившихся, утрачивают материнские антитела к ВИЧ. Если в этом возрасте у ребенка обнаруживаются антитела к ВИЧ, обычно это говорит о том, что ребенок ВИЧ-инфицирован (специфичность 96%) (15).
- У детей ≥ 18 месяцев (с установленным и не установленным риском заражения ВИЧ) окончательный диагноз можно поставить с помощью исследования на антитела (ИФА или экспресс-тест); раньше для подтверждения диагноза использовали иммуноблоттинг, однако сегодня для более надежного результата используют вирусологическое исследование.
- Некоторые заболевания крайне редко встречаются у не инфицированных ВИЧ (пневмоцистная пневмония, кандидозный эзофагит, лимфоидная интерстициальная пневмония, саркома Капоши, криптококковый менингит). Эти и другие заболевания, (клинические стадии ВИЧ-инфекции 3 и 4) (см. Приложение 1) могут указывать на ВИЧ-инфекцию и требуют исследования на антитела к ВИЧ.

III. Ведение ВИЧ-инфицированных детей

1. Клинические и лабораторные исследования у ВИЧ-инфицированных детей

Каждый ребенок с диагностированной ВИЧ-инфекцией должен пройти клиническое и лабораторное обследование для определения клинической стадии инфекции, степени иммунодефицита и показаний к АРТ, а также выявления сопутствующих заболеваний или состояний, требующих внимания. Кроме того, при первичном обследовании решают вопрос о профилактическом назначении котримоксазола (ТМП/СМК); этот момент также удобен для начала консультирования и поддержки ребенка, родителей и других ухаживающих за ребенком лиц.

При клиническом и лабораторном обследовании ребенка с ВИЧ/СПИДом необходимо:

- оценить текущие симптомы, чтобы определить клиническую стадию ВИЧ-инфекции (см. Приложение 1);
- выявить контакты и оценить риск коинфекции (туберкулез, гепатиты В и С);
- выявить сопутствующие заболевания и выяснить, какие препараты используются для их лечения;
- собрать анамнез, касающийся приема АРВ-препаратов, включая АРВ-препараты для профилактики ПМР;
- провести лабораторные исследования:
 - ◊ общий анализ крови;
 - ◊ число лимфоцитов CD4 (абсолютное, а у детей <6 лет еще и долю от общего числа лимфоцитов);
 - ◊ активность печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ);
 - ◊ дополнительные исследования: уровни билирубина, креатинина и глюкозы, анализ мочи;
 - ◊ исследования на туберкулез, гепатиты В и С (при наличии факторов риска);
 - ◊ тест на беременность у девочек-подростков.

Другие данные, которые нужно собрать во время визита:

- антропометрические данные: вес, рост, окружность головы;
- питательный статус, включая:
 - ◊ вид и количество пищи, получаемой ребенком;
 - ◊ аппетит, длительность кормлений;
 - ◊ проблемы при кормлении;
 - ◊ кто из ухаживающих за ребенком лиц кормит ребенка.
- социальные условия:
 - ◊ общие санитарные условия, наличие безопасной воды и надежного холодильника для хранения лекарств;
 - ◊ кто из членов семьи и ухаживающих за ребенком лиц может следить за соблюдением назначений;
- психологическое состояние ребенка и ухаживающих за ним лиц; оценка умственного развития ребенка.

2. Поддержка питания

Уже на ранних стадиях заболевания необходима поддержка питания, цель которой — обеспечить достаточное потребление питательных веществ с использованием доступных продуктов и добавлением необходимых микроэлементов в соответствии с нормой суточной потребности (16, 17).

- У детей с бессимптомным течением инфекции рекомендуется повысить калорийность рациона на 10% от нормы для данного возраста и пола.
- У детей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, а также у детей, выздоравливающих после острых инфекций, калорийность рациона нужно увеличить на 20—30% от нормы (18).
- Эти требования минимальны; некоторым детям требуется дополнительная поддержка питания (19).
- Содержание белка не обязательно повышать более нормы в сбалансированном рационе (12—15% калорийности рациона) (18).
- Согласно рекомендациям ВОЗ, детям с высоким риском дефицита витамина А² показаны препараты этого витамина (20–22).
- Клинические наблюдения показывают, что у младенцев с клиническим диагнозом СПИДа нередко имеется обратимая непереносимость лактозы и белков коровьего молока (БКМ). Обычно специалисты рекомендуют у детей с тяжелой диареей по возможности использовать специальные молочные смеси и молоко, не содержащее лактозы и БКМ, так как это может помочь уменьшить диарею.

3. Консультирование лиц, ухаживающих за ребенком

Родителей ребенка и других ухаживающих за ним лиц перед началом АРТ нужно проконсультировать по ряду вопросов. Соблюдение режима АРТ — залог успешного лечения. От этого зависят вирусологические и клинические результаты лечения (23). Цели консультирования следующие:

- завоевать доверие ухаживающего за ребенком лица и поставить взаимоприемлемые цели по предоставлению помощи и уходу;
- убедить в необходимости лечения и соблюдения режима лечения;
- выявить психологические проблемы у ухаживающего за ребенком лица, которые могут ухудшить приверженность лечению, и помочь их преодолеть;
- выяснить, кто еще сможет ухаживать за ребенком и помогать соблюдать режим лечения;
- разъяснить пациенту и ухаживающим лицам, что необходимо принимать не менее 95% доз, что пропуск доз может привести к лекарственной устойчивости, и что даже временное нарушение режима лечения может привести к необратимым последствиям;
- рассказать о возможных побочных эффектах АРВ-препаратов и тактике в случае их появления;
- подчеркнуть важность регулярного наблюдения и своевременной явки в назначенные сроки;

² Дети с тяжелыми инфекциями или выраженной белково-энергетической недостаточностью.

- обсудить с ухаживающим лицом психологические и социальные проблемы и дать соответствующие направления, в том числе:
 - в службы социальной и правовой помощи,
 - в группы взаимной поддержки для родителей, других ухаживающих лиц и детей.

Еще одна важная тема консультирования — правильное питание, включая оптимальное использование доступных продуктов питания, необходимые пищевые добавки, а также питание при обусловленных ВИЧ-инфекцией состояниях, влияющих на аппетит и способность принимать пищу (см. раздел III.2 выше).

Родители должны знать об основных этапах физического и психического развития детей, следить за тем, соответствует ли развитие ребенка его возрасту и обсуждать это с врачом (см. разделы 5.6 и 5.7).

Необходимо обсудить профилактику оппортунистических инфекций, в том числе медикаментозную профилактику пневмоцистной пневмонии (см. раздел V.1 ниже) и важность плановой иммунизации (см. Протокол 12 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»).

3.1. Внимание к потребностям подростков

Когда ребенок достигает подросткового возраста, при консультировании нужно учитывать дополнительные моменты, чтобы обеспечить преемственность лечения и помощи. В этом возрасте происходит физическое, психологическое и половое созревание, что может сказываться на непрерывности предоставления лечения и помощи. Необходимо обсудить с подростком следующие вопросы и удостовериться в том, что он понимает их суть:

- рассказать подростку о его ВИЧ-положительном статусе (если это не было сделано ранее); также нужно познакомить его с основными сведениями о ВИЧ/СПИДе;
- рассказать о профилактике, связанной с половой жизнью и фертильностью, включая информацию о сексуальном и репродуктивном здоровье и ППМР (см. Протокол 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ/СПИДом» и Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»);
- обсудить профилактику оппортунистических инфекций и необходимость их правильного лечения;
- обсудить переход от педиатрической схемы лечения к взрослой и объяснить, что, могут смениться медицинские работники и схема АРТ;
- объяснить важность дальнейшего соблюдения режима лечения и последствий его нарушения;
- рассказать о возможности побочных эффектов и их проявлениях;
- помочь преодолеть стигматизацию и дискриминацию.

4. АРТ у детей

Важнейший вопрос — когда начинать АРТ. У детей эффективность ВААРТ по снижению числа осложнений и смертности сравнима с эффективностью у взрослых (24). Однако проблемы, связанные с лечением ВИЧ-инфекции у детей, имеют свои особенности, а именно:

- возможность развития лекарственной устойчивости, обусловленной профилактическим применением зидовудина и невирапина (25—27), а также других АРВ-препаратов во время беременности;
- возрастные различия иммунологических маркеров (у детей важно не абсолютное число, а процентное содержание лимфоцитов CD4);
- возрастные особенности фармакокинетики;
- трудность длительного сохранения приверженности комбинированной терапии;
- трудности приема препарата во время, в которое ребенок спит или находится в школе;
- нежелание детей и подростков принимать лекарства.

У детей АРТ нужно начинать либо при появлении симптомов заболевания, указывающего на СПИД, либо при развитии тяжелого иммунодефицита. Решение о начале АРТ принимают исходя из доли лимфоцитов CD4 и возраста. Сегодня можно точно предсказать риск прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или смерти в течение года по доле лимфоцитов CD4 и возрасту (можно использовать калькулятор риска из Объединенного исследования прогностических маркеров ВИЧ-инфекции у детей) (28). У младенцев с высоким риском клинического прогрессирования болезни, особенно ВИЧ-энцефалопатии, АРТ начинают при более высокой доле лимфоцитов CD4, чем у детей старшего возраста. У детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции АРТ начинают, руководствуясь клинической стадией инфекции по педиатрической классификации ВОЗ (Приложение 1), иммунологическими критериями и рекомендациями Педиатрической европейской сети по лечению СПИДа (PENTA)³ (29).

³ В Европе (там, где возможно) лечение ВИЧ-инфекции у детей следует проводить при сотрудничестве с членом сети PENTA. Контактную информацию можно найти на сайте <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta>.

Таблица 1. Критерии для начала АРТ у детей		
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ)	Рекомендации по лечению в зависимости от возраста	
	<12 месяцев ^а	≥12 месяцев
1	Лечить всех	В зависимости от содержания лимфоцитов CD4 ^б
2	Лечить всех	В зависимости от содержания лимфоцитов CD4 ^б
3	Лечить всех	В зависимости от содержания лимфоцитов CD4 ^б
4 ^в	Лечить всех	

Источник: адаптировано из Всемирных рекомендаций ВОЗ, 2006 (30).

^а Рекомендация «лечить всех» в отношении детей <12 месяцев отличается от Всемирных рекомендаций ВОЗ. Европейские специалисты по ВИЧ-инфекции считают, что лечение показано всем ВИЧ-инфицированным детям первого года жизни. Однако для подтверждения правильности этой рекомендации нужны дополнительные исследования.

^б Содержание лимфоцитов CD4, при котором показана АРТ, см. в Табл. 2.

^в До начала АРТ нужно провести лечение оппортунистических инфекций.

4.1. Иммунологические критерии для начала АРТ в зависимости от возраста

- Иммунологические маркеры играют вспомогательную роль и должны использоваться в сочетании с клиническими показаниями.
- Пороговые уровни лимфоцитов CD4, указывающие на тяжелый иммунодефицит, приведены в Табл. 2. Эти данные получены в продольных исследованиях у ВИЧ-инфицированных детей и указывают на уровни, при которых показана АРТ. В целом, у детей до 5 лет более точным маркером служит доля лимфоцитов CD4, а у детей старше 5 лет — число лимфоцитов CD4.
- Если долю лимфоцитов CD4 определить нельзя, можно исходить из абсолютного числа лимфоцитов CD4.
- У детей 5 лет и старше пороговым можно считать такой же уровень, как у взрослых — 200—350/мкл. При падении числа лимфоцитов ниже 200/мкл существенно повышается риск СПИДа, поэтому лучше этого не допускать.
- Нельзя допускать снижения числа лимфоцитов CD4 ниже порогового уровня, так как при этом значительно повышается риск прогрессирования болезни и смертность. При пороговых уровнях лимфоцитов CD4 АРТ нужно начинать независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции.
- Если у ребенка туберкулез легких, то по уровню лимфоцитов CD4 и клиническому статусу нужно решить, следует ли АРТ начинать немедленно или ее можно отложить (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»). Классификация ВОЗ иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией у детей, приводится в Приложении 2.

Таблица 2. Критерии для начала АРТ, основанные на показателях CD4				
Иммунологический маркер	Пороговые значения CD4, при которых рекомендуется начинать АРТ			
	≤11 месяцев	12— 35 месяцев	36— 59 месяцев	≥5 лет ^a
Доля лимфоцитов CD4 и/или число лимфоцитов CD4	≤ 25% (≤1500/мкл)	≤20% (≤750/мкл)	≤15% (≤350/мкл)	≤200/мкл (≤15%)

^a С пятилетнего возраста более точным показанием для начала АРТ служит число лимфоцитов CD4.

Источник: адаптировано из рекомендаций ВОЗ, 2006 (30).

У детей ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у взрослых. Прогнозировать течение болезни по уровню вирусной РНК трудно, особенно у младенцев, поэтому определять ВН перед началом лечения не обязательно. С другой стороны, ВН — это показатель ответа на лечение, поэтому по возможности ее следует измерить до лечения и через 1 и 3 месяца терапии. Цель лечения — снизить ВН до неопределяемого уровня (сегодня пороговым уровнем обычно считается <50 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы), при котором репликация вируса прекращается и снижается вероятность развития устойчивости к применяемой схеме АРТ.

Наряду с клиническими и лабораторными маркерами принять решение о начале АРТ может помочь оценка риска прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа и смерти в течение года, основанная на возрасте, доле или числе лимфоцитов CD4 и ВН. Этот риск можно подсчитать с помощью специального калькулятора на сайте <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hppmcs> (31).

4.2. Схемы ВААРТ первого ряда

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

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

Если невозможно провести исследование лекарственной устойчивости у детей, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов в процессе ППМР, используют стандартные схемы АРТ первого ряда (табл. 3).

Таблица 3. Схемы АРТ первого ряда для детей		
Возраст	Классы АРВ-препаратов	Комбинации АРВ-препаратов
<3 лет (или масса тела <10 кг)	2 НИОТ + ННИОТ	Абакавир (или зидовудин) + ламивудин ^а + невирапин ^б
≥3 лет	2 НИОТ + ННИОТ	Абакавир (или зидовудин) + ламивудин ^а + эфавиренз ^{б, в}

^а У детей, не подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов, комбинация абакавир + ламивудин очень эффективна. Исследование PENTA 5 четко подтвердило преимущества этой схемы (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm>) (32, 33). В настоящее время ставудин не рекомендуется из-за повышенного риска развития липодистрофии (34, 35).

^б Эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет или с массой тела <10 кг; он также противопоказан девочкам постпубертатного возраста, ведущим половую жизнь без надежной контрацепции, или находящимся в первом триместре беременности. У детей старше 3 лет эфавиренз предпочтительнее невирапина.

^в Невирапин не рекомендуется девочкам постпубертатного возраста (у них лечение проводят по схемам для взрослых), у которых исходное число лимфоцитов CD4 >250/мкл.

4.3. Схемы ВААРТ при особых обстоятельствах

При некоторых обстоятельствах для упрощения начального режима АРТ можно применять схему из трех НИОТ. Как показали исследования у взрослых (36–38), при высокой ВН (частое явление у детей, инфицированных внутриутробно) эта схема не всегда эффективна. Поэтому схемы из трех НИОТ в настоящее время рекомендуется использовать только в особых ситуациях. В частности, их можно назначать:

- беременным девочкам-подросткам с числом лимфоцитов CD4 >250/мкл, которым невирапин и эфавиренз противопоказаны;
- подросткам, у которых можно ожидать или подтверждено плохое соблюдение режима лечения (если есть возможность использовать для этой схемы комбинированный препарат с фиксированной дозировкой).

Таблица 4. Альтернативные схемы АРТ	
Класс АРВ-препаратов	Комбинация АРВ-препаратов
3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир

4.4. АРТ у младенцев, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов

У ребенка существует вероятность развития устойчивости к некоторым АРВ-препаратам в период внутриутробного развития, во время родов и после родов (при грудном вскармливании).

Ребенок может быть инфицирован устойчивым штаммом ВИЧ в следующих случаях:

- мать не получала АРВ-препаратов, но инфицирована устойчивым штаммом ВИЧ;
- мать получала АРВ-препараты до беременности;
- мать получала АРВ-препараты во время беременности для ППМР или для лечения своего заболевания.

Частота передачи устойчивых штаммов ВИЧ этими путями в точности не известна, поэтому у детей, подвергавшихся воздействию АРВ-препаратов, используют те же схемы АРТ, что и у детей, которые такому воздействию не подвергались.

4.4.1. Воздействие АРВ-препаратов, использовавшихся для ППМР

- Если для ППМР использовались невирапин, ламивудин или их комбинация, достаточно одной точечной мутации, чтобы возникла устойчивость к этим препаратам (39, 40). Выводы можно будет сделать после дальнейших исследований.
- Получение ребенком одной дозы невирапина или ламивудина или других АРВ-препаратов для ППМР не должно быть причиной отказа от назначения им необходимой АРТ.
- Имеют ли в такой ситуации преимущества схемы из трех НИОТ — неизвестно.
- В качестве схемы первого ряда рекомендуется стандартная комбинация 2 НИОТ + 1 ННИОТ (30).

4.4.2. Продолжающееся воздействие АРВ-препаратов, содержащихся в грудном молоке матери, получающей АТР

- Некоторые АРВ-препараты (невирапин, зидовудин, ламивудин) проникают в грудное молоко, однако их концентрация и количество, которое ребенок получает с грудным молоком, не достигают терапевтического уровня (41, 42).
- Если у находящегося на грудном вскармливании ребенка имеются показания к АРТ, ему нужно назначить АРВ-препараты в стандартных детских дозах независимо от того, получает мать АРТ или нет.
- В качестве схемы первого ряда рекомендуется стандартная комбинация 2 НИОТ + 1 ННИОТ.

4.5. Дозы АРВ-препаратов и их коррекция в зависимости от возраста

Раз в три месяца дозы АРВ-препаратов необходимо проверять и пересматривать в соответствии с массой тела ребенка, чтобы обеспечить достаточную концентрацию препаратов в крови и избежать развития лекарственной устойчивости. Дозы подсчитывают в миллиграммах на килограмм массы тела или в миллиграммах на квадратный метр площади поверхности тела. Важное значение имеет стандартизация доз; это позволяет персоналу, не имеющему специальной подготовки, проверить правильность дозы и/или дать ребенку соответствующую дозу препарата. Целесообразна клиническая практика округления доз в большую сторону (при такой тактике родителям легче дать ребенку нужную дозу). Лучше превысить дозу в пределах 10%, поскольку ребенок быстро растет. Дозы препаратов приведены в Приложении 3 (30).

4.6. Соблюдение режима лечения

Соблюдение режима лечения — решающее условие достижения клинической, иммунологической и вирусологической эффективности АРТ. Пациент должен принимать не менее 95% предписанных доз (23, 43, 44). Действия, направленные на улучшение соблюдения режима в начале лечения, описаны в разделе по консультированию лиц, осуществляющих уход за ребенком (Ш.3 выше), а мониторинг соблюдения режима — в разделе IV.3 ниже.

Способы улучшения соблюдения режима лечения, основанные на подборе препаратов, включают:

- выбор самых простых схемы АРТ для сокращения числа таблеток и приемов в течение суток;
- соблюдение осторожности при назначении других препаратов во избежание лекарственных взаимодействий;
- упрощение требований приема препаратов в зависимости от приема пищи;
- информирование пациента и ухаживающих за ним лиц о возможных побочных эффектах; предупреждение развития и лечение побочных эффектов;
- использование по возможности жидких лекарственных форм с приятным вкусом; если такая форма препаратов недоступна использовать таблетки.

4.7. Неэффективность АРТ

Причины неэффективности лечения могут быть разными: плохое соблюдение режима лечения, неадекватные дозировки АРВ-препаратов или их недостаточная активность (23, 43, 45, 46), проблемы, связанные с фармакокинетикой (47). Делать выводы о неэффективности первой схемы терапии можно не раньше чем через 24 недели лечения и при условии соблюдения режима. Клинические критерии неэффективности лечения должны подкрепляться иммунологическими данными (уровень лимфоцитов CD4).

4.7.1. Иммунологические критерии неэффективности АРТ

При иммунологической неэффективности АРТ число лимфоцитов CD4 у ребенка, получающего лечение, остается ниже или на пороговом уровне, который считается показателем к АРТ у детей данного возраста (Табл. 2 выше). При этом число лимфоцитов CD4 на фоне АРТ сначала повышается, а потом падает до порогового уровня или ниже. Таким образом, чтобы делать вывод относительно иммунологической неэффективности терапии, нужно знать предыдущие показатели уровня лимфоцитов CD4.

4.7.2. Вирусологические критерии неэффективности АРТ

Определить вирусологическую неэффективность лечения сложнее, чем иммунологическую, и общее мнение по этому поводу пока не выработано. Основная цель лечения — снизить ВН до неопределяемого уровня (<50 копий в 1 мл) и поддерживать ее на этом уровне как можно дольше. Однако у многих детей на фоне лечения ВН остается на уровне от 1000 до 50 000 копий в 1 мл, но при этом достигаются отличные клинические результаты и сохраняются высокие показатели доли лимфоцитов CD4. Поскольку пока невозможно определить, при каких пороговых значениях ВН у детей следует переходить на схемы второго ряда, это решение нужно принимать при наличии клинических и иммунологических критериев неэффективности терапии.

4.7.3. Клинические критерии неэффективности АРТ

На неэффективность лечения указывают:

- появление или рецидив заболеваний, относящихся к критериям клинической стадии ВИЧ-инфекции 3 или 4 (Приложение 1), через 24 недели лечения по схеме первого ряда или позднее;

- замедление или остановка физического развития ребенка (в начале АРТ отмечалась положительная динамика), несмотря на достаточное питание и отсутствие других причин;
- нарушение психомоторного развития (два или более из следующих симптомов: нарушение роста головного мозга, нарушение когнитивных функций; клинически выраженные двигательные нарушения) (48);
- появление новых оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований, рецидив упорного кандидозного стоматита либо кандидозного эзофагита.

Клиническое прогрессирование болезни нужно дифференцировать с воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ВСВИ) (см. раздел III.5.3).

4.8. Схемы АРТ второго ряда

Полностью менять схему АРТ следует только в случае клинической или иммунологической неэффективности лечения и не ранее чем через 24 недели терапии. Чтобы повысить вероятность успеха и сократить риск перекрестной устойчивости, схема второго ряда должна включать не менее трех новых препаратов, хотя бы один из которых должен принадлежать к новому классу. Основу схемы должны составлять препараты, сохраняющие активность в отношении штамма ВИЧ, которым инфицирован ребенок.

К преимуществам схем на основе ингибиторов протеазы (ИП) относятся доказанная клиническая эффективность и хорошо известные побочные эффекты. Из-за сниженной активности почти всех нуклеозидных препаратов второго ряда рекомендуется использовать ИП, усиленные ритонавиром.

Таблица 5. Схемы АРТ второго ряда для детей			
Неэффективная схема первого ряда	Предпочтительная схема второго ряда		
	НИОТ/ННИОТ		Ингибитор протеазы ^а
2 НИОТ ^а + 1 ННИОТ Абакавио + ламивудин + (невирапин или эфавиренз)	Диданозин ^б + зидовудин		+ Лопинавир/ритонавир ^г или саквинавир/ритонавир ^д или нелфинавир ^е
Абакавир + ламивудин	Диданозин ^б + зидовудин		
Три НИОТ Зидовудин + ламивудин + абакавир	Диданозин ^б + эфавиренз ^а или невирапин		
^а Можно продолжить лечение ламивудином в составе схемы второго ряда. ^б Препарат нельзя принимать натощак. ^в Эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет или с массой тела <10 кг и противопоказан сексуально активным девочкам, не пользующимся надежной контрацепцией. ^г Лопинавир/ритонавир выпускается в твердой и жидкой лекарственных формах. ^д Саквинавир/ритонавир не используется у детей с массой тела <25 кг. ^е В отсутствие холодной цепи можно использовать неусиленный нелфинавир (если нет других ИП), который нужно принимать с пищей.			

4.9. Тактика при неэффективности схемы второго ряда

В развитых странах врачи все чаще сталкиваются с проблемой множественной лекарственной устойчивости у детей, получавших несколько схем АРТ. Из-за недостатка данных давать какие-либо рекомендации по выбору лечения в таких случаях затруднительно. Выбирая схему, нужно учитывать множество факторов и получить консультацию специалиста по ВИЧ-инфекции; иногда необходимо направить ребенка и того, кто ухаживает за ним, в специализированную клинику.

Возможные действия:

- назначить новые препараты, например энфувиртид (дополнительно или взамен прежних);
- проводить плановое чередование препаратов;
- делать плановые перерывы в лечении;
- продолжать лечение по принятой схеме до тех пор, пока не появятся новые препараты.

5. Наблюдение за детьми с ВИЧ/СПИДом

Детей с ВИЧ/СПИДом необходимо регулярно наблюдать, чтобы вовремя корректировать план лечения. Такое наблюдение должно охватывать как детей, которые получают АРТ, так и детей, у которых нет показаний к ней.

5.1. Наблюдение за детьми до начала АРТ

Основная цель наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми — правильно выбрать время для начала АРТ, подготовить ребенка и родителей к терапии, а также предотвращать, выявлять и лечить осложнения ВИЧ-инфекции.

- Клиническое обследование детей, у которых нет показаний к АРТ, нужно проводить раз в 3–6 месяцев.
- Следует оценивать те же параметры, что и при первичном обследовании. У каждого ребенка нужно отмечать рост и вес на диаграмме физического развития, так как задержка физического развития — один из самых частых симптомов СПИДа у ВИЧ-инфицированных детей.
- По мере развития клинических и иммунологических показаний к АРТ обследование ребенка и измерение уровня лимфоцитов CD4 (Табл. 2) нужно проводить чаще.
- Оценку и коррекцию питания следует проводить при каждом контакте с ребенком и ухаживающими за ним лицами, желательно каждый месяц.

5.2. Наблюдение за детьми, получающими ВААРТ

Оценка ответа на АРТ должна быть регулярной и включать клинический и лабораторный мониторинг, а также оценку соблюдения режима лечения.

5.2.1. Клинический мониторинг

Клиническое обследование необходимо проводить раз в 3 месяца, уделяя особое внимание основным проявлениям ответа на АРТ, к которым относятся:

- физическое развитие, особенно у детей, у которых была задержка роста;
- психомоторное развитие и неврологические симптомы у детей с энцефалопатией и у детей с задержкой психомоторного развития;

- тип и частота развития оппортунистических инфекций (бактериальные, кандидозный стоматит и т.д.).

5.2.2. Лабораторный мониторинг

- Уровни лимфоцитов CD4 необходимо определять каждые 3 месяца, а при наличии клинических показаний — чаще.
- Проведение лабораторного мониторинга побочных эффектов АРВ-препаратов и сопутствующих заболеваний определяется главным образом имеющимися клиническими проявлениями.

5.3. Воспалительный синдром восстановления иммунитета

ВСВИ развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с очень низким исходным уровнем лимфоцитов CD4, и у детей встречается реже, чем у взрослых (49–54). Симптомы ВСВИ сходны с симптомами оппортунистических инфекций. Обычно они появляются в первые три месяца активной АРТ (55) на фоне быстрого подъема уровня лимфоцитов CD4. В некоторых случаях восстановление иммунитета приводит к появлению атипичных проявлений некоторых оппортунистических инфекций.

5.4. Мониторинг токсичности АРВ-препаратов

Побочные эффекты АРТ иногда трудно отличить от проявлений самой ВИЧ-инфекции. Симптомы, приписываемые побочным эффектам АРТ, могут объясняться сопутствующей инфекцией (например, симптомы гепатита у ребенка могут объясняться вирусным гепатитом) или реакцией на другие лекарственные средства (например, причиной лекарственного гепатита может быть изониазид, который ребенок получает в составе противотуберкулезной терапии, а причиной сыпи — ТМП/СМК, назначенный для профилактики оппортунистических инфекций). Побочные эффекты могут быть острыми (развиваются после приема первых доз препарата), подострыми (появляются в течение первых двух дней терапии) или поздними (развиваются после длительного лечения)⁴.

Большинство побочных эффектов у детей встречаются реже, чем у взрослых (например, у детей реже наблюдаются клинически выраженные симптомы гепатотоксичности невирапина). Побочные эффекты бывают разной тяжести — от легких до угрожающих жизни. При появлении побочных эффектов АРВ-препаратов следует:

- Оценить тяжесть побочных эффектов.
- Определить, вызван ли побочный эффект АРВ-препаратами или другими лекарственными средствами.
- Учесть сопутствующие заболевания (например, причиной желтухи могут быть не только АРВ-препараты, но и вирусный гепатит), поскольку не все проблемы, возникающие на фоне АРТ, обусловлены АРВ-препаратами.
- Тактика ведения пациентов зависит от тяжести побочных эффектов.
 - Тяжелые, угрожающие жизни побочные эффекты. Немедленно отменить все АРВ-препараты и начать соответствующее лечение. После улучшения

⁴ Краткое описание побочных эффектов различных АРВ-препаратов можно найти на сайте Ассоциации по борьбе с ВИЧ-инфекцией у детей (<http://www.bhiva.org/chiva>).

состояния АРТ можно возобновить, заменив препарат, вызвавший побочный эффект, на другой. Угрожающие жизни побочные эффекты встречаются очень редко, в основном такая ситуация возникает при фульминантной гиперлактатемии.

- ◊ Тяжелые побочные эффекты. Заменить вызвавший побочный эффект препарат, не прекращая АРТ. Такие побочные эффекты также редки, наиболее распространена ситуация, когда у ребенка развивается липодистрофия или нейропатия при длительном лечении ставудином.
 - ◊ Побочные эффекты средней тяжести. Нужно стараться продолжать АРТ, насколько это возможно; если симптоматическое лечение не помогает, можно заменить один из препаратов.
 - ◊ Легкие побочные эффекты бывают неприятными, но не требуют замены терапии.
- При легких и умеренных побочных эффектах указать на важность точного соблюдения режима лечения, несмотря такие проявления токсичности.
 - Еще раз обратите внимание, что в тех случаях, когда побочные эффекты угрожают жизни пациента, необходимо отменить *все* АРВ-препараты до тех пор, пока его состояние не стабилизируется.

Ниже перечислены некоторые группы побочных эффектов, часто развивающихся при использовании конкретных АРВ-препаратов или отдельных классов АРВ-препаратов.

- Гематологические нарушения (анемия, нейтропения и, реже, тромбоцитопения), развивающиеся вследствие угнетения кроветворения; чаще всего их причиной бывает зидовудин;
- Нарушение функции митохондрий, в основном при приеме НИОТ, которое проявляется лактацидозом, гепатотоксичностью, панкреатитом и нейропатией;⁵
- Липодистрофия и метаболические нарушения, в основном при лечении ставудином и усиленными ритонавиром ИП, а также некоторыми НИОТ;⁶
- Аллергические реакции, такие как кожная сыпь и реакция гиперчувствительности, чаще всего возникают при приеме ННИОТ, а также некоторых НИОТ, в частности абакавира.

⁵ Некоторые НИОТ более токсичны для митохондрий, чем другие. Так, зидовудин менее токсичен для митохондрий, чем ставудин, но более чем ламивудин и абакавир.

⁶ Нарушения включают перераспределение жировой ткани (в частности периферическую липоатрофию, наиболее выраженную при лечении ставудином и зидовудином, и ожирение туловища), гиперлипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет, остеопению, остеопороз, остеонекроз.

5.4.1. Тактика ведения пациентов при клинических проявлениях побочных эффектов АРВ-препаратов

Таблица 6. Тактика ведения пациентов при клинических проявлениях побочных эффектов АРВ-препаратов		
Клинические проявления	Лабораторные изменения	Тактика
Острые тяжелые побочные эффекты		
<i>Острый, клинически выраженный гепатит (ННИОТ — особенно невирапин, реже эфавиренз — НИОТ и ИП)</i>		
Желтуха. Гепатомегалия. Желудочно-кишечные нарушения. Слабость, потеря аппетита. Гиперчувствительность (сыпь, лихорадка, другие общие симптомы) обычно в первые 6—8 недель лечения. Лактацидоз (на фоне НИОТ — см. ниже)	Повышение активности aminотрансфераз. Повышение уровня билирубина.	Отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов. Следить за активностью aminотрансфераз и уровнем билирубина. Если пациент получает невирапин, отменить этот препарат и в дальнейшем <i>НЕ</i> назначать. После устранения симптомов: заменить препарат (для схем включающих невирапин) или возобновить лечение по прежней схеме при тщательном наблюдении; при возобновлении симптомов заменить препарат (см. Табл. 7).
<i>Острый панкреатит (НИОТ, особенно ставудин и диданозин, реже ламивудин)</i>		
Сильная тошнота и рвота. Сильная боль в животе. Лактацидоз (см. ниже)	Повышение активности панкреатической амилазы. Повышение активности липазы.	Отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов. Следить за активностью панкреатической амилазы и липазы в сыворотке. После нормализации состояния возобновить АРТ с другим НИОТ, предпочтительно не токсичным для поджелудочной железы (см. Табл. 7).
<i>Реакция гиперчувствительности (абакавир, невирапин)</i>		
<u>Абакавир</u> : острые симптомы респираторных и желудочно-кишечных нарушения, в том числе лихорадка, слабость, миалгия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, фарингит, кашель, одышка, сыпь (обычно легкая); нарастание симптомов вскоре после приема дозы абакавира; обычно эти симптомы появляются в первые 6—8 недель лечения. <u>Невирапин</u> : общие симптомы: лихорадка, миалгия, артралгия, гепатит, иногда сыпь.	Повышение активности aminотрансфераз. Эозинофилия.	Немедленно отменить все АРВ препараты до исчезновения симптомов. Невирапин и абакавир в дальнейшем <i>НЕ</i> назначать. После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив абакавир и невирапин на другой препарат (см. Табл. 7).

Клинические проявления	Лабораторные изменения	Тактика
<i>Лактацидоз (НИОТ, особенно ставудин)</i>		
<p>Утомляемость и общая слабость.</p> <p>Желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гепатомегалия, потеря аппетита и/или внезапная необъяснимая потеря веса).</p> <p>Гепатит или панкреатит (см. выше).</p> <p>Дыхательные нарушения (тахипноэ, одышка).</p> <p>Неврологические симптомы (включая мышечную слабость)</p>	<p>Увеличение анионного интервала.</p> <p>Лактацидоз (симптомы могут сохраняться или усиливаться, несмотря на отмену АРТ).</p> <p>Повышение активности аминотрансфераз.</p> <p>Повышение активности КФК.</p> <p>Повышение активности ЛДГ.</p>	<p>Отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов.</p> <p>После исчезновения симптомов возобновить АРТ, назначив схему с другим НИОТ, менее токсичным для митохондрий (например, с абакавиром или зидовудином) (см. Табл. 7).</p>
<i>Тяжелая сыпь, синдром Стивенса—Джонсона (ННИОТ, особенно невирапин, реже эфавиренз)</i>		
<p>Сыпь в первые 6—8 недель лечения.</p> <p><i>Легкая или умеренно выраженная:</i> ярко-красная, пятнисто-папулезная, сливная, чаще всего на туловище и руках; отсутствие общих симптомов.</p> <p><i>Тяжелая сыпь:</i> диффузная эритема, десквамация эпидермиса, отек Квинке или реакция по типу сывороточной болезни, либо сыпь с общими симптомами (лихорадка, высыпания на слизистой рта, волдыри, отек лица, конъюнктивит).</p> <p>Угрожающий жизни синдром Стивенса—Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)</p>	<p>Повышение активности аминотрансфераз</p>	<p>При легкой и умеренной сыпи продолжать АРТ при тщательном наблюдении.</p> <p>При тяжелой и угрожающей жизни сыпи отменить все АРВ-препараты до исчезновения симптомов.</p> <p>Невирапин в дальнейшем больному <i>НЕ</i> назначать.</p> <p>После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив невирапин на другой препарат (см. Табл. 7). (Примечание: большинство специалистов не назначают ННИОТ пациентам, у которых при лечении невирапином развился тяжелый или угрожающий жизни синдром Стивенса—Джонсона.)</p>
<i>Тяжелая, угрожающая жизни анемия (зидовудин)</i>		
<p>Выраженная бедность, тахикардия.</p> <p>Выраженная слабость.</p> <p>Сердечная недостаточность</p>	<p>Низкий гемоглобин</p>	<p>Если симптоматическое лечение не помогает (например, переливание крови), отменить зидовудин и назначить другой НИОТ (см. Табл. 7)</p>
<i>Тяжелая нейтропения (зидовудин)</i>		
<p>Инфекции, сепсис</p>	<p>Низкое число нейтрофилов</p>	<p>Если симптоматическое лечение не помогает (например, переливание крови), заменить зидовудин на другой НИОТ (см. Табл. 7)</p>

Клинические проявления	Лабораторные изменения	Тактика
Хронические отдаленные серьезные побочные эффекты		
<i>Липодистрофия, синдром множественных метаболических нарушений (ставудин, ИП)</i>		
<p>Липоатрофия на одних участках тела и/или накопление жировой ткани на других: отложение жира на животе, жировой горбик, гипертрофия молочных желез; атрофия жировой ткани на конечностях, ягодицах, лице.</p> <p>Инсулинорезистентность, сахарный диабет.</p> <p>Отдаленный риск ишемической болезни сердца</p>	<p>Гипертриглицеридемия; гиперхолестеринемия; низкие уровни ЛПВП; гипергликемия</p>	<p>Не назначать ставудин.</p> <p>Замена ИП на ННИОТ может уменьшить изменения липидного профиля сыворотки.</p>
<i>Тяжелая нейропатия (ставудин, диданозин, реже ламивудин)</i>		
<p>Боль, онемение, покалывание в кистях и стопах; ребенок отказывается ходить.</p> <p>Дистальное выпадение чувствительности.</p> <p>Легкая слабость мышц и арефлексия.</p>	<p>Отсутствуют</p>	<p>Заменить только подозреваемый в нейротоксичности НИОТ на НИОТ, не обладающий нейротоксичностью (Табл. 7).</p> <p>Для исчезновения симптомов может потребоваться несколько недель.</p>
<i>Источник: WHO, 2006 (30)</i>		

5.4.2. Замена АРВ-препаратов, входящих в схемы первого ряда, из-за их токсичности

Учитывая, что выбор АРВ-препаратов невелик, менять их следует только в крайних случаях — при тяжелых и угрожающих жизни побочных эффектах (см. Табл. 6 выше). Если приходится менять препарат из-за побочных эффектов, по возможности следует воздерживаться от назначения ИП.

Таблица 7. Замена АРВ-препаратов в схемах первого ряда		
АРВ-п препарат первого ряда	Наиболее частые тяжелые побочные эффекты	Рекомендуемый препарат для замены
Абакавир	Реакция гиперчувствительности	Зидовудин
Зидовудин	Тяжелая анемия или нейтропения ^а	Абакавир
	Лактацидоз	Абакавир
	Тяжелые желудочно-кишечные нарушения ^б	Абакавир
Эфавиренз	Длительная или тяжелая токсичность для ЦНС ^в	Невиррапин
	Тератогенность (противопоказан в I триместре беременности и сексуально активным девочкам-подросткам, не пользующихся надежной контрацепцией)	
Невиррапин	Острый клинически выраженный гепатит ^г	Эфавиренз ^д
	Реакция гиперчувствительности	Предпочтительна замена на НИОТ; в этом случае схема будет состоять из трех НИОТ (учесть, что такая схема может быть менее эффективной) или заменить на ИП (преждевременное начало АРТ второго ряда).
	Тяжелая или угрожающая жизни сыпь (синдром Стивенса—Джонсона) ^е	

^а Подразумевается тяжелое, возможно угрожающее жизни гематологическое нарушение, при котором поддерживающая терапия неэффективна.

^б Подразумеваются тяжелые упорные желудочно-кишечные нарушения, которые препятствуют усвоению АРВ-препаратов.

^в Подразумевается выраженная токсичность для ЦНС, например упорные галлюцинации или психоз.

^г У ВИЧ-инфицированных детей, не достигших подросткового возраста, клинически выраженная гепатотоксичность неврирапина развивается очень редко.

^д В настоящее время эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет и детям с массой тела <10 кг; эфавиренз противопоказан также сексуально активным девочкам-подросткам, находящимся в первом триместре беременности или не пользующимся надежной контрацепцией.

^е Тяжелой считается распространенная сыпь с отслойкой эпидермиса, отеком Квинке и реакциями наподобие сывороточной болезни, а также сыпь с лихорадкой и другими общими симптомами, высыпаниями на слизистой рта, волдырями, отеком лица, конъюнктивитом. Синдром Стивенса—Джонсона может угрожать жизни. При угрожающей жизни сыпи большинство специалистов воздерживаются от назначения эфавиренза из-за риска токсичности, свойственной всему классу ННИОТ.

5.5. Мониторинг соблюдения режима лечения

Поскольку доказано, что от приверженности лечению зависит вирусологическая и иммунологическая эффективность терапии (23, 43, 44), нужно внимательно следить соблюдением режима лечения. Ответственность за это должны нести все: пациент (если это ребенок старшего возраста или подросток), ухаживающее за ним лицо и медработники. Повысить приверженность лечению может помочь:

- оценка соблюдения режима лечения при каждом визите, а при необходимости и между визитами по телефону или переписке;
- использование аптечек-органайзеров, памяток, будильников, пейджеров, таймеров;
- использование обучающих средств, в том числе плакатов, календарей;
- помощь групп поддержки и индивидуальных консультантов;
- прием препаратов под наблюдением медицинского работника;
- проверочный перечень по соблюдению режима лечения для ухаживающих за ребенком лиц;

- обсуждение возможных причин, препятствующих соблюдению режима, с ухаживающими за ребенком лицами.

Если на момент постановки диагноза ребенку 8-10 лет, он может активно участвовать в лечении, что может улучшить соблюдение режима. Необходимо учитывать возраст ребенка, его умственное развитие и социальные условия. Объясняя диагноз, нужно говорить на доступном ребенку языке.

Полезными бывают детские группы взаимопомощи, когда дети приходят в клинику и вместе играют в обучающие игры. Они узнают, что они не одиноки, и что есть другие дети с ВИЧ-инфекцией. В это время ухаживающие за ними лица могут поговорить друг с другом.

5.6. Мониторинг и поддержка питания

Регулярная оценка питательного статуса и связанных с ним симптомов имеет большое значение для раннего выявления нарушений питания и задержки физического развития, и должна быть частью планового клинического мониторинга ВИЧ-инфицированных детей.

- У младенцев оценку питания проводят раз в месяц, у более старших детей — раз в три месяца. При этом оценивают:
 - тип вскармливания⁷;
 - частоту и длительность кормлений, количество съеденной пищи;
 - полноценность рациона;
 - частоту дефекаций и мочеиспусканий;
 - жалобы (56).
- При каждом осмотре измеряют рост и массу тела ребенка, при этом:
 - нужно пользоваться одними и теми же средствами измерения;
 - у детей первых двух лет жизни измеряют рост в положении на спине;
 - у детей старше двух лет измеряют рост в положении стоя;
 - измеряют наибольшую окружность головы;
 - учитывают возраст и пол;
 - составляют график роста ребенка.
- При нарушениях роста или питания осмотр проводят чаще (56).

5.7. Оценка развития

У младенцев и детей младшего возраста важно оценить и продолжать следить за развитием когнитивных, моторных, речевых и социальных навыков, так как у многих ВИЧ-инфицированных детей уже в раннем возрасте может наблюдаться выраженное отставание в развитии, которое может служить важным ранним индикатором прогрессирования ВИЧ-инфекции (57, 58).

- Оценку развития необходимо проводить при каждом визите.

⁷ Европейское бюро ВОЗ рекомендует искусственное вскармливание; если оно невозможно, рекомендуется исключительно грудное вскармливание.

- Необходимо оценивать когнитивные, моторные, речевые и социальные навыки.
- Необходимо обращать внимание на основные этапы развития и проверять, соответствует ли развитие ребенка его возрасту.
- Можно использовать контрольные таблицы или наблюдать за ребенком во время осмотра (см. Приложение 3) (56).

Основная цель — раннее выявление отставания в развитии с целью предупреждения или сокращения числа тяжелых последствий.

IV. Профилактика и лечение основных оппортунистических инфекций

Медицинская помощь детям с ВИЧ-инфекцией не исчерпывается АРТ. У детей, у которых число лимфоцитов CD4 намного ниже возрастной нормы, повышен риск оппортунистических инфекций. Решая вопрос о медикаментозной профилактике инфекций у ребенка с недавно диагностированной ВИЧ-инфекцией или у ребенка с тяжелым иммунодефицитом, в первую очередь нужно начать эффективную АРТ, чтобы восстановить иммунитет. У детей, у которых оказались неэффективными несколько схем АРТ и число лимфоцитов CD4 очень низкое, медикаментозная профилактика оппортунистических инфекций имеет очень важное значение, независимо от того, получают ли они в данный момент АРТ или нет⁸.

1. Туберкулез

Туберкулез представляет серьезную угрозу здоровью ребенка. ВИЧ-инфекция повышает восприимчивость к *Mycobacterium tuberculosis* и риск быстрого прогрессирования туберкулеза. Рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза см. в Протоколе 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

2. Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Эти инфекции развиваются при тяжелом иммунодефиците, когда число лимфоцитов CD4 меньше 50/мкл. В 90% случаев возбудителем является комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare*. Медиана продолжительности жизни после постановки диагноза у детей составляет 6 месяцев. Эти инфекции требуют консультации педиатра, специализирующегося на лечении ВИЧ-инфекции.

Профилактика

Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями, можно предупредить, если давать всем детям с числом лимфоцитов CD4 <50/мкл азитромицин в дозе 20 мг/кг 1 раз в неделю (максимальная доза 600 мг).

Диагностика

Характерна длительная лихорадка, угнетение кроветворения, похудание и хронические желудочно-кишечные нарушения. При диссеминированной инфекции возбудителей можно выделить из мокроты; кроме того, кислотоустойчивые бактерии можно обнаружить в кале и костном мозге. При рентгенографии грудной клетки иногда обнаруживаются увеличенные прикорневые лимфоузлы.

⁸ Значительные части этого раздела написаны по данным «*Treating Opportunistic Infections In HIV-Infected Children Guidelines for the Children's HIV Association*», CHIVA (Ассоциация по ВИЧ-инфекции у детей) (59) или взяты непосредственно из этого руководства с разрешения авторов и CHIVA. Подробную информацию о профилактике и лечении оппортунистических инфекций у детей можно найти на сайте Ассоциации (<http://www.bhiva.org/chiva/protocols/supportdocs/CHIVA-presubmissionAug06.pdf>).

Лечение

Лечение включает комплексную химиотерапию ципрофлоксацином, рифабутином и кларитромицином и проводится независимо от возраста. Жидких лекарственных форм рифабутина нет, однако суспензию можно приготовить самостоятельно: содержимое капсул развести в вишневом или сахарном сиропе (10 мг/мл) (60).

При подозрительной клинической симптоматике проводят посев крови на микобактерии в специальную лабораторную посуду. Также делают посев кала. Лечение описано в Табл. 8.

Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ципрофлоксацин + рифабутин + кларитромицин*	30 мг/кг	2 раза в сутки (макс. доза 750 мг)	Внутрь	6 месяцев
	10–20 мг/кг	1 раз в сутки (макс. доза 300 мг/сут)	Внутрь	
	7,5 мг/кг	2 раза в сутки (макс. доза 500 мг)	Внутрь	

* Если кларитромицин недоступен, можно его заменить на этамбутол, 15 мг/кг 1 раз в сутки внутрь.

Необходимо помнить о возможных лекарственных взаимодействиях, особенно с рифабутином. Информацию о взаимодействиях и их преодолении см. на сайте www.druginteraction.org

3. Пневмоцистная пневмония (ПЦП)

ПЦП (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*) — одна из самых частых оппортунистических инфекций; она наблюдается у 40—50% ВИЧ-инфицированных детей. ПЦП — самая частая причина смерти младенцев, инфицированных ВИЧ (от нее умирают 50—60% младенцев с диагнозом СПИДа) (61, 62). Чаще всего эта инфекция развивается у детей первого года жизни (72% случаев) (63), поэтому им особенно показана медикаментозная профилактика.

Профилактика

Профилактика ПЦП котримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол, ТМП/СМК) рекомендуется:

- всем детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, начиная с возраста 4—6 недель и до исключения диагноза ВИЧ-инфекции вирусологическими методами (у детей моложе 18 месяцев на искусственном вскармливании) или серологическими методами (у детей 18 месяцев и старше);
- всем детям первого года жизни с подтвержденной ВИЧ-инфекцией независимо от клинического состояния и доли лимфоцитов CD4.

Медикаментозную профилактику следует продолжать до пятилетнего возраста, после чего ее можно отменить в соответствии с рекомендациями для взрослых и подростков.

Таблица 9. Лекарственные формы и дозы котримоксазола (ТМП/СМК) для детей с ВИЧ-инфекцией				
Рекомендованная доза для приема 1 раз в сутки^а	Суспензия или сироп (5 мл сиропа, 40/200 мг)	Детская таблетка (20/100 мг)	Обычная таблетка для взрослых (80/400 мг)	Двойная таблетка для взрослых (160/800 мг)
<6 месяцев 20/100 мг	2,5 мл	1 таблетка	1/4 таблетки, можно смешать с пищей ^б	—
6 месяцев—5 лет 40/200 мг	5 мл ^в	2 таблетки	1/2 таблетки	—
6—14 лет 80/400 мг	10 мл ^в	4 таблетки	1 таблетка	1/2 таблетки
>14 лет 160/800 мг	—	—	2 таблетки	1 таблетка

Источник: WHO, 2005; WHO, в печати (64, 65).

^а В некоторых странах дозу определяют в соответствии с массой тела ребенка. Соответствие возраста и массы тела приведено ниже (по данным исследования CHAP).

Возраст	Вес
<6 месяцев	<5 кг
6 месяцев—5 лет	5—15 кг
6—14 лет	15—30 кг
>14 лет	>30 кг

^б Деление таблеток на четверти — не лучший способ; он годится лишь в крайнем случае, когда нет суспензии или сиропа.

^в Начиная с 6-месячного возраста, дети уже могут проглотить раскошенную таблетку.

После успешного лечения острого случая ПЦП для предупреждения рецидивов необходимо проводить длительную вторичную профилактику котримоксазолом. Профилактику можно отменить, если число лимфоцитов CD4 будет оставаться стабильным как минимум в течение 3 месяцев.

Диагностика

ПЦП проявляется тахипноэ, одышкой, кашлем, гипоксемией и невысокой лихорадкой. Болезнь может развиваться постепенно, в течение одной-двух недель с постепенно нарастающим тахипноэ. Сильный кашель обычно появляется только в развернутой стадии болезни вместе с сильной одышкой. При физикальном исследовании обычно обнаруживается только слабая крепитация. Лихорадка, как правило, невысокая. Также описаны случаи быстрого прогрессирования инфекции с развитием дыхательной недостаточности в течение нескольких дней. В первые дни болезни на рентгенограмме грудной клетки изменений обычно нет или повышена прозрачность легочных полей, однако, как правило, быстро развивается полное затемнение легочных полей с сохранением светлых полосок бронхов. Затемнение легочных полей обычно распространяется от корней легких к периферии, верхушки легких могут оставаться прозрачными даже на поздних стадиях, иногда появляется небольшой плевральный выпот. В редких случаях наблюдаются буллы, кисты или пневмоторакс.

Сегодня оптимальным методом диагностики ПЦП у детей считается бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). При невозможности бронхоскопии у интубированных детей провести БАЛ можно через назогастральный зонд для

энтерального питания диаметром 8F. Если сразу провести БАЛ нельзя, начинают лечение котримоксазолом без него, а лаваж проводят позднее (метод сохраняет чувствительность в течение 48 ч после начала лечения). Перед проведением БАЛ следует известить лабораторию, так как получить окончательный диагноз важно даже после начала лечения.

Лечение

Лечение ПЦП начинают с назначения котримоксазола (дозы см. в Табл. 9).

- После стихания острых проявлений пневмонии детям с легким или средней тяжести течением болезни, у которых нет нарушений всасывания и поноса, можно назначать ТМП/СМК в/в, 60 мг/кг каждые 12 часов и, если ребенок получает пероральное питание, перейти (примерно на 2-й неделе лечения) на прием препарата внутрь и продолжать лечение до общей продолжительности 21 сутки.
- При неэффективности котримоксазола или аллергии на него переходят на препараты второго ряда (Табл. 10).
- При неэффективности котримоксазола решают вопрос о проведении повторного БАЛ или биопсии легкого.
- При бронхоальвеолярном лаваже часто кроме *P. jirovecii* выявляют цитомегаловирус (ЦМВ), однако ганцикловир следует назначать только тем детям, у которых стандартное лечение ПЦП не дает результата.
- При ПЦП тяжелой или средней тяжести можно назначить преднизолон внутрь: 2 мг/кг в течение 1 недели, 1 мг/кг в течение 1 недели, 0,5 мг/кг в течение 1 недели.

Противомикробный препарат ^a	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Пентамидин изетионат	4 мг/кг/сут	1 раз в сутки	Медленная в/в инфузия курсом в течение 14–21 суток	14–21 сутки
<i>или</i>				
Дапсон	2 мг/кг (макс. 100 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	21 сутки

^a Можно использовать также атоваквон или клиндамицин, однако данных об их применении у детей недостаточно.

4. Бактериальные инфекции (кроме микобактериальных)

Тяжелые бактериальные инфекции среди ВИЧ-инфицированных детей очень широко распространены. Их частота растет по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. В большинстве случаев возбудителями являются инкапсулированные бактерии *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными бактериями, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, чаще наблюдаются у детей с тяжелым иммунодефицитом (63).

Диагностика

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

ВИЧ-инфицированных детей клинические симптомы бывают менее выраженными. Важно во всех случаях делать посев крови. Очень часто развиваются инфекции уха и горла. Особого внимания требуют также синуситы, которые можно выявить по клинической картине или рентгенологически.

Лечение

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

5. Токсоплазмоз

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

Профилактика

Профилактика ПЦП с помощью ТМП/СМК предотвращает и развитие токсоплазмоза. Для профилактики токсоплазмоза также можно использовать атоваквон. Детям с тяжелой иммуносупрессией (число лимфоцитов CD4 <100/мкл) и антителами к токсоплазме, которые не получают ТМП/СМК и атоваквона, необходима профилактика токсоплазмоза и ПЦП другими препаратами, например дапсоном с пириметамином (Табл. 11).

Показаниями к проведению профилактики (Табл. 11) служат выявление антител к токсоплазме и тяжелый иммунодефицит (доля лимфоцитов CD4 <15%).

Таблица 11. Первичная профилактика токсоплазмоза				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препарат первого ряда</i>				
ТМП/СМК	960 мг/м ²	1 раз в сутки	Внутрь	Пока число CD4 не станет >200/мкл
<i>Альтернативные препараты</i>				
Дапсон	2 мг/кг (макс. 25 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	Пока число CD4 не станет >200/мкл
+ примафин	1 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	
+ фолиат кальция	5 мг	Каждые 3 дня	Внутрь	
<i>или</i>				Пока число CD4 не станет >200/мкл
атоваквон	возраст 1–3 месяца: 30 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	
	возраст 4–24 месяца: 45 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	
	возраст >24 месяца: 30 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	

Диагностика

Предварительный диагноз токсоплазменного энцефалита ставится по клинической картине, серологическим признакам инфекции и визуализации объемного образования в головном мозге. Клинические симптомы включают двигательные расстройства и нарушения речи, которым нередко сопутствуют головная боль, нарушения сознания и лихорадка. У детей возможны также судороги, парезы черепных нервов, дефекты полей зрения, нарушения чувствительности, мозжечковые нарушения, менингизм и двигательные расстройства (66). Помимо энцефалита у ВИЧ-инфицированных детей возможно поражение глаз, которое чаще всего сочетается с энцефалитом и требует неврологического исследования. Хориоретинит проявляется нечеткостью зрения, болью и светобоязнью (67).

У детей с латентной инфекцией, вызванной *Toxoplasma gondii*, титры IgG бывают разными, а IgM обнаруживаются редко. Хотя сероконверсия и 4-кратное повышение титра антител IgG возможны, нередко диагностика активной инфекции затруднена из-за иммуносупрессии. IgM обычно исчезают через несколько месяцев после заражения, однако иногда остаются повышенными в течение года и более, что также затрудняет дифференциальную диагностику острой и перенесенной инфекции (68).

Для подтверждения диагноза токсоплазменного энцефалита применяют (где имеется такая возможность) компьютерную томографию (КТ) головного мозга, при которой можно выявить множественные двусторонние кольцевидные очаги повышенной контрастности, особенно в области базальных ганглиев и на границе между корой и белым веществом больших полушарий (у 70–80% пациентов) (69). Магнитно-резонансная томография (МРТ) — более чувствительный метод, который выявляет очаги в базальных ганглиях у большинства больных (70). Иногда при МРТ выявляется единственный очаг, однако в этом случае нужно исключать другие заболевания (первичную лимфому ЦНС и туберкулому) (71).

Окончательный диагноз ставится при биопсии головного мозга. Биопсия бывает целесообразной, когда лечение токсоплазмоза не дает улучшения через 10—14 дней и наблюдается раннее ухудшение неврологической симптоматики. В отсутствие противопоказаний к люмбальной пункции, можно провести исследование СМЖ методом ПЦР. Диагноз токсоплазменного хориоретинита ставится при характерных изменениях сетчатки в сочетании с выявлением в сыворотке специфических антител.

Лечение

Таблица 12. Лечение приобретенного токсоплазмоза: острая стадия				
Противомикробный препарат	Доза	Частота	Способ применения	Продолжительность лечения
Пириметамин	2 мг/кг/сут (макс. 50 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	3 дня
затем Пириметамин	1 мг/кг (макс. 25 мг)	1 раз в сутки	Внутрь	Не менее 6 недель
+ сульфадиазин	25-50 мг/кг (макс. 1,0-1,5 г/доза)	4 раза в сутки	Внутрь	
+ фолинат кальция	10-25 мг	1 раз в сутки	Внутрь	

После индукционной терапии острой инфекции необходимо проводить длительную супрессивную терапию.

6. Грибковые инфекции

6.1. Кандидоз

Профилактика

Восстановление иммунитета на фоне АРТ и снижение концентрации ВИЧ в крови — лучший способ снижения колонизации *Candida spp.* и частоты клинически выраженного кандидоза (72, 73). Также важны такие меры, как соблюдение гигиены полости рта, отказ от неоправданного применения антибиотиков и стероидов, а также специфических противогрибковых средств. Длительная медикаментозная профилактика кандидоза требуется редко; она опасна развитием лекарственной устойчивости и упорной инфекции (74). Поэтому в настоящее время первичная противогрибковая профилактика не рекомендуется, а решение о вторичной профилактике принимается индивидуально.

6.1.1. Кандидоз рта и глотки

Диагностика

Кандидоз рта и глотки может протекать в разных клинических формах: псевдомембранозный (молочница), эритематозный (атрофический), гиперпластический (гипертрофический или кандидозная лейкоплакия) и ангулярный хейлит (заеда). При классической форме кандидоза рта — молочнице — обнаруживаются кремовато-белые творожистые бляшки, после удаления которых видна воспаленная слизистая. Бляшки обнаруживаются на слизистой щек, небе, миндалинах. При атрофическом кандидозе обнаруживаются гиперемированные очаги на слизистой, а при гиперпластическом — приподнятые белые бляшки на нижней поверхности языка, небе и слизистой щек,

которые не снимаются шпателем. Ангулярный хейлит — покраснение и трещины в углах рта.

Диагноз кандидоза рта ставится при выявлении почкующихся клеток гриба при микроскопии нативных мазков с гидроксидом калия или при посеве на среды для грибов. При рецидивирующем или упорном кандидозе рта и глотки для выбора противогрибковой терапии проводят посев на среды для грибов с последующим определением чувствительности возбудителя (75).

Лечение

Таблица 13. Лечение кандидоза рта и глотки у детей				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препарат первого ряда</i>				
Флуконазол	3–6 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	7–14 суток
<i>Альтернативные препараты</i>				
Итраконазол, раствор в циклодекстрине для приема внутрь	2,5 мг/кг (макс. 200 мг/сут)	2 раза в сутки	Внутрь	7–14 суток
<i>или</i>				
Амфотерицин В, суспензия для приема внутрь	1 мл (100 мг/мл)	4 раза в сутки	Внутрь	14 суток

6.1.2. Кандидозный эзофагит

Диагностика

Кандидозный эзофагит может протекать с болью при глотании, дисфагией и болью за грудиной, которые иногда бывают настолько сильными, что у ребенка развивается обезвоживание или потеря массы тела. Обычно наблюдается также кандидоз рта и глотки, но у некоторых детей, особенно получающих ВААРТ, он не обнаруживается. В отличие от взрослых у детей нередки тошнота и рвота.

При рентгеноскопии пищевода с барием выявляется характерная картина «бульбной мостовой». При клинически выраженном эзофагите, не поддающемся лечению, следует провести эзофагоскопию, чтобы исключить другие причины эзофагита (герпетический и ЦМВ-эзофагит, инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium-intracellulare* и устойчивыми штаммами *Candida*). При эндоскопии обнаруживаются мелкие белые приподнятые бляшки, которые могут сливаться, сопровождаться гиперемией и обширным изъязвлением.

Лечение

Таблица 14. Лечение кандидозного эзофагита у детей				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препарат первого ряда</i>				
Флуконазол	6 мг/кг/сут	1 раз в сутки	Внутрь	14–21 сутки
затем Флуконазол	3–6 мг/кг/сут			
<i>Альтернативные препараты</i>				
Итраконазол, раствор в циклодекстрине для приема внутрь или	детская доза: 2,5 мг/кг	2 раза в сутки	Внутрь	Не менее 14–21 суток
	или 5,0 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	
Амфотерицин В	0,3–0,5 мг/кг/сут	1 раз в сутки	В/в	Не менее 7 суток

6.1.3. Кандидемия

Диагностика

Появление лихорадки у ребенка с поздней стадией ВИЧ-инфекции и центральным венозным катетером — самый частый клинический вариант кандидемии. Осложнением кандидемии может быть эндофтальмит, поэтому при кандидемии показан осмотр офтальмолога. Для подтверждения диагноза лучше всего провести посев крови с использованием лизис-центрифугирования (76) или автоматических методов с применением жидких питательных сред (77). При выявлении фунгемии целесообразны осмотр глазного дна на предмет эндофтальмита, УЗИ или КТ брюшной полости для выявления поражения почек и печени, а также скинтиграфия костей при подозрении на остеомиелит.

Лечение

Таблица 15. Лечение инвазивного кандидоза у детей				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Флуконазол	10 мг/кг/сут	1 раз в сутки	В/в	21 сутки
При неэффективности: Амфотерицин В	0,5–1 мг/кг			
<i>Альтернативные препараты</i>				
Амфотерицин В, липидный комплекс (Абельцет)	3 мг/кг	1 раз в сутки, инфузия в течение двух часов	В/в	2–3 недели

Первичная профилактика кандидоза ВИЧ-инфицированным детям не показана.

7. Вирусные инфекции

7.1. Цитомегаловирусная инфекция

Профилактика

У детей с тяжелым иммунодефицитом, которые инфицированы ВИЧ и цитомегаловирусом (ЦМВ), нужно раз в 4—6 месяцев проводить осмотр глазного дна при расширенном зрачке. Профилактика для детей не разработана и не применяется.

У ЦМВ-серопозитивных ВИЧ-инфицированных подростков с числом лимфоцитов CD4 <50/мкл можно проводить профилактику ганцикловиром или валганцикловиром внутрь. Однако нужно учитывать следующее: эти препараты могут вызывать нейтропению и анемию, данные об их эффективности противоречивы, увеличение выживаемости не доказано, существует риск развития лекарственной устойчивости и стоят препараты дорого. Ацикловир и валацикловир при ЦМВ-инфекции не применяются.

Противомикробный препарат	Доза ^a	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Валганцикловир	900 мг	2 раза в сутки	Внутрь	21 сутки
<i>Поддерживающая фаза</i> Ганцикловир	900 мг	1 раз в сутки	Внутрь	3–6 месяцев

^a На сегодняшний день в детских дозировках не производится

Сегодня из-за отсутствия данных нельзя дать рекомендаций об отмене вторичной профилактики ЦМВ-инфекции (постоянная поддерживающая терапия), однако, по-видимому, при устойчивом иммунологическом ответе на АРТ эта отмена целесообразна.

Диагностика

У ВИЧ-инфицированных детей ЦМВ-инфицирование бывает трудно дифференцировать от активного заболевания, вызванного ЦМВ. В связи с трансплацентарной передачей материнских антител выявление у ребенка первого года жизни антител к ЦМВ диагностического значения не имеет: эти антитела лишь указывают на перенесенную инфекцию у матери. У детей старше 12 месяцев положительная реакция на антитела к ЦМВ также не подтверждает текущей инфекции, так как эти антитела могли появиться у ребенка вследствие инфекции, перенесенной ранее. В любом возрасте выделение культуры вируса говорит о том, что ребенок инфицирован, однако подтверждением активной инфекции это не является. У ВИЧ-инфицированных детей клинически выраженная ЦМВ-инфекция развивается редко, в основном у детей с тяжелым иммунодефицитом, у которых развиваются ЦМВ-ретинит (с белыми пушистыми экссудатами), гепатит и колит.

ЦМВ можно выделить в культуре клеток из лейкоцитов крови, а также из тканей и биологических жидкостей. С помощью заражения однослойных клеточных культур с центрифугированием вирус можно обнаружить уже через 16—40 часов. Выделение

вируса из лейкоконцентрата говорит о виремии и с большой вероятностью свидетельствует об активной инфекции; у детей с положительными посевами крови повышен риск поражений внутренних органов.

Для непосредственного выявления вирусного антигена или ДНК и выявления пациентов с риском ЦМВ-поражений были предложены различные методы, в том числе выявление в крови антигена pp65, количественная и качественная ПЦР и методы гибридизации ДНК. Методы выявления ДНК более чувствительны, чем посев мочи и лейкоконцентрата, поэтому могут использоваться для выявления больных с риском клинически выраженной ЦМВ-инфекции. Высокочувствительный метод диагностики — выявление ДНК ЦМВ в СМЖ методом ПЦР. Количественную ПЦР на вирусную ДНК можно использовать для оценки риска развития болезни и ответа на лечение (77).

Лечение

Таблица 17. Лечение ЦМВ-инфекции				
Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
<i>Индукционная фаза</i> Ганцикловир	5 мг/кг	Каждые 12 часов	В/в	7 суток
<i>Поддерживающая фаза</i> Ганцикловир	5 мг/кг	1 раз в сутки	В/в	2–3 недели

7.2. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы/опоясывающего лишая (вирус варицелла-зостер)

Профилактика

ВИЧ-инфицированные дети с иммунодефицитом, восприимчивые к вирусу варицелла-зостер (ВВЗ)⁹, должны избегать контактов с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем. После любого тесного контакта с такими больными ВИЧ-инфицированным пациентам, восприимчивым к ВВЗ, для профилактики ветряной оспы необходимо как можно скорее ввести иммуноглобулин против ВВЗ, желательно в первые 96 часов после контакта.

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

Диагностика

Обычно заподозрить инфекцию, вызванную ВВЗ, можно по клинической картине. Диагностическим признаком является генерализованная зудящая везикулярная сыпь и лихорадка. Сыпь сначала появляется на туловище, шее и лице, где она наиболее обильна. Везикулы содержат жидкость, находятся на красном основании, лопаются и покрываются корочками. При хронической ВВЗ-инфекции вначале сыпь может

⁹ Восприимчивыми к ВВЗ считаются люди, которые не болели ветряной оспой и опоясывающим лишаем и у которых нет антител к этому вирусу.

напомянуть ветряночную, но может перейти в незаживающие некротизированные, покрытые корками язвы с гиперкератозом (79).

Классическое проявление опоясывающего лишая - болезненная везикулярная сыпь в пределах одного-двух дерматомов. За два дня сыпь проходит этапы везикул, пустул и корок. У ВИЧ-инфицированных сыпь может быть буллезной, геморрагической, некротизированной и особенно болезненной. Пузыри и корки обычно сохраняются 2—3 недели, некротизированные элементы могут сохраняться до 6 недель и оставлять тяжелые рубцы. У ВИЧ-инфицированных детей опоясывающий лишай может протекать атипично, распространяясь за пределы дерматома, быть двусторонним, генерализованным, а также проявляться повторными эпизодами диссеминированной сыпи, больше напоминающей ветряную оспу (80).

Ветряночная пневмония у ВИЧ-инфицированных детей протекает тяжело, с гипоксемией и диффузными сетчато-узелковыми изменениями на рентгенограмме легких. Энцефалит чаще развивается при глазной форме ВВЗ-инфекции и обычно протекает с симптомами поражения мозжечка: на первый план выходят атаксия, тремор и головокружение. Поражение головного мозга протекает с лихорадкой, головной болью, рвотой и сонливостью (81).

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

Лечение

Таблица 18. Лечение ветряной оспы и опоясывающего лишая					
Инфекция	Противомикробный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ветряная оспа	<i>Дети с умеренным или тяжелым иммунодефицитом, высокой лихорадкой или некротизированными элементами</i>				
	Ацикловир	10-20 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	7 суток после появления последнего элемента сыпи
	<i>Дети с легким иммунодефицитом и легким поражением ротовой полости</i>				
	Ацикловир	20 мг/кг (макс. 200 мг/доза)	4 раза в сутки	Внутрь	7 суток после появления последнего элемента сыпи
Опоясывающий лишай	<i>Дети с тяжелым иммунодефицитом, поражением тройничного нерва или обширное поражение, захватывающее несколько дерматомов</i>				
	Ацикловир	10-20 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	7-10 суток
	<i>Дети с легким иммунодефицитом и легким поражением ротовой полости</i>				
	Ацикловир	20 мг/кг (макс. 200 мг/доза)	4 раза в сутки	Внутрь	7-10 суток
При неэффективности ацикловира^а					
	Фоскарнет	40-60 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	7-10 суток

^а Для взрослых и подростков с опоясывающим лишаем одобрен валацикловир в дозе 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7-10 суток; данные о дозах для детей ограничены.

7.3. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ)

Профилактика

ВИЧ-инфицированным детям с тяжелыми рецидивами герпеса рта (более 3-6 тяжелых рецидивов в год) или перенесенной диссеминированной инфекцией бывает полезна профилактика ацикловиром внутрь (82).

Диагностика

Герпес у новорожденных может протекать как генерализованная инфекция с множественным поражением органов (примерно у 25% инфицированных ВПГ новорожденных), как локализованное поражение ЦНС (около 35%) или локализованное поражение кожи, глаз и рта (около 40%) (83). Везикулярная сыпь имеется примерно у 80% детей с герпесом кожи, глаз и рта и лишь у 60% детей с герпетическим энцефалитом и генерализованной инфекцией (84, 85).

У детей старше месяца самая частая форма ВПГ-инфекции — герпес лица и полости рта. Первичный герпетический гингивит и стоматит характеризуется лихорадкой, раздражительностью, болезненностью поднижнечелюстных лимфоузлов и поверхностными болезненными язвами на деснах и слизистой рта и в околоротовой области. Первичный герпес у ВИЧ-инфицированных детей с иммунодефицитом может протекать с тяжелыми высыпаниями, а в некоторых случаях как генерализованная инфекция с поражением внутренних органов или диссеминированным поражением кожи. При тяжелом иммунодефиците могут развиваться герпетический эзофагит,

энцефалит, герпес половых органов, а также диссеминация инфекции с поражением печени, надпочечников, легких, почек, селезенки и мозга.

При подозрении на герпетический энцефалит лучшим методом диагностики является ПЦР на ДНК ВПГ (86). Выделить вирус из СМЖ в культуре обычно не удается. Для подтверждения диагноза герпетического эзофагита требуется эзофагоскопия с биопсией (обнаруживаются многоядерные гигантские клетки с вирусными включениями в ядрах) и выделение вируса в культуре клеток.

Лечение

Таблица 19. Лечение герпеса					
Состояние	Противомикробный препарат	Доза	Частота	Способ применения	Продолжительность лечения
Поражение кожи, глаз и рта	Ацикловир	20 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	14 суток (63)
Диссеминированный герпес или энцефалит		20 мг/кг или 500 мг/м ²	3 раза в сутки	В/в	21 сутки
Герпетический гингивит и стоматит		5–10 мг/кг или 20 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	7–14 суток
			3 раза в сутки	Внутрь	7–14 суток
Устойчивость к ацикловиру					
	Фоскарнет	120 мг/кг/сут	В 2–3 приема в течение 1–2 ч (вводить медленно в течение 2 ч или не больше 1 мг/кг/мин)	В/в	До выздоровления

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

Поскольку эпизоды герпеса успешно лечится, постоянная медикаментозная профилактика не требуется, за исключением больных с частыми или тяжелыми рецидивами, которым назначают супрессивную терапию ацикловиром или валацикловиром внутрь 1 раз в сутки.

V. Лечение боли у детей

1. Общие сведения

Боль у детей с ВИЧ/СПИДом имеет сложную патофизиологию и ассоциируется со снижением качества жизни и повышением смертности (87). Устранение и облегчение боли с использованием при необходимости анальгетиков и седативных препаратов — важнейший аспект медицинской помощи каждому ВИЧ-инфицированному ребенку.

Несмотря на успехи в лечении ВИЧ-инфекции у детей, на поздних стадиях болезни болевой синдром может вызывать осложнения и ухудшать качество жизни. Поскольку при ВИЧ-инфекции боль нередко имеет сложную природу, желательно, чтобы в лечении боли участвовали разные специалисты, включая анестезиолога, специалиста по лечению боли, социальных работников, медсестер и других.

Смертность среди пациентов, которые испытывают боль, в пять раз выше, чем среди пациентов, которые боли не испытывают. Кроме того, боль ассоциируется с более низким процентным содержанием лимфоцитов CD4 и более тяжелой иммуносупрессией (88).

2. Методы лечения боли

Лечение боли у ВИЧ-инфицированного ребенка должно включать медикаментозные и немедикаментозные методы. К последним относятся:

- методы релаксации и поведенческие методы;
- правильная организация распорядка: установленное время для сна и отдыха, медицинских манипуляций, процедур, игр, прослушивания музыки;
- осторожное обращение во время манипуляций, придание удобного положения;
- поддержка питания, достаточный прием жидкости, возмещение потерь электролитов;
- оптимизация перфузии и оксигенации тканей;
- чрескожная электростимуляция, легкий массаж, гидромассаж, физиотерапия;
- электро- или акупунктура, выполняемая специалистом, имеющим опыт работы с ВИЧ-инфицированными пациентами (88, 89).

VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

В каждом медицинском учреждении необходимо на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число детей <18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями;
- число детей <18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и прошедших тестирование методом ПЦР;
- число детей <18 месяцев с установленной ВИЧ-инфекцией;
- число детей ≥18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями;
- число детей ≥18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и прошедших только серологическое исследование на ВИЧ;
- число ВИЧ-инфицированных детей ≥18 месяцев, у которых диагноз поставлен на основании только серологических исследований;
- число наблюдающихся ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), у которых есть показания к ВААРТ;
- число наблюдающихся ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), которые получают схему ВААРТ первого ряда;
- число наблюдающихся ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), которые перешли на схему ВААРТ второго ряда;
- число ВИЧ-инфицированных детей (<15 лет), которые прервали ВААРТ, с указанием причин (смерть, побочные эффекты, неявка, недоступность АРВ-препаратов и т. д.);
- число умерших ВИЧ-инфицированных детей, получавших ВААРТ, с указанием причин смерти (ВИЧ/СПИД, другие причины, например несчастный случай и т.д.);
- число ВИЧ-инфицированных детей, умерших в течение 12 месяцев от начала ВААРТ;
- число умерших среди всех ВИЧ-инфицированных детей с указанием причины смерти (ВИЧ/СПИД, другие причины, например несчастный случай и т.д.).

Приложение 1. Пересмотренная клиническая классификация ВОЗ ВИЧ/СПИДа у детей

Пересмотренная клиническая классификация ВОЗ ВИЧ/СПИДа у детей

(Версия для Европейского региона для детей <15 лет с подтвержденной лабораторно ВИЧ-инфекцией: выявление антител у детей ≥ 18 месяцев, выявление ДНК, РНК или антигена p24 у детей <18 месяцев)

Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

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

Клиническая стадия 3

- Умеренные необъяснимые нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению
- Необъяснимая хроническая диарея (14 суток и более)
- Необъяснимая персистирующая лихорадка (перебегающая или постоянная, больше месяца)
- Кандидоз рта (у детей старше 2 месяцев)
- Волосатая лейкоплакия рта
- Острый некротизирующий язвенный гингивит или периодонтит
- Линейная гиперплазия десен
- Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония
- Обширные сливные кондиломы
- Гигантский обезображивающий контагиозный моллюск
- Хронические поражения легких, обусловленные ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы
- Клинически выраженная лимфоидная интерстициальная пневмония
- Необъяснимая анемия (гемоглобин <8 г%) или нейтропения (<500/мкл)
- Необъяснимая тромбоцитопения (<50 000/мкл) длительностью более 1 месяца

Клиническая стадия 4

- Необъяснимая тяжелая кахексия или выраженные нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению
- Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, кроме пневмонии (например, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит)
- Хронический ВПГ-инфекция (герпес губ и полости рта или кожи длительностью более месяца)
- Внегочный туберкулез
- Саркома Капоши
- Кандидозный эзофагит
- Токсоплазменный энцефалит (кроме новорожденных)
- ВИЧ-энцефалопатия

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

Источник: WHO Regional Office for Europe, 2005 (90).

^а ВОЗ уточняет информацию о частоте этих состояний и термины для их определения.

Приложение 2. Классификация ВОЗ ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей

Таблица 20. Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей

Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита	Уровни лимфоцитов CD4 у детей разного возраста			
	≤ 11 месяцев (%)	12—35 месяцев (%)	36—59 месяцев (%)	≥ 5 лет ^a (в мкл)
Незначительный	>35	>30	>25	>500
Умеренный	30—35	25—30	20—25	350—499
Выраженный	25—29	20—24	15—19	200—349
Тяжелый	<25	<20	<15	<200 или <15%

^a Включая подростков и взрослых.

Источник: WHO, 2006 (30).

Приложение 3. Контрольная таблица оценки развития ребенка¹⁰

Возраст	Основные навыки	Возраст приобретения навыков
1 месяц	Лежа на животе, поднимает голову Отталкиваясь пятками от родительской руки, продвигается вперед Реагирует на звуки	
2 месяца	Держит голову по средней линии Лежа на животе, поднимается на руках Улыбается осознанно	
4 месяца	Переворачивается с живота на спину Смеется	
6 месяцев	Сидит без поддержки Лепечет	
9 месяцев	Встает, держась за опору Говорит «мама»	
12 месяцев	Ходит самостоятельно Произносит комбинации из двух слов	
18 месяцев	Может снять с себя часть одежды Рисует каракули Произносит комбинации из шести и более слов Бегает	
24 месяца	Умеет мыть руки Прыгает Составляет фразы	
36 месяцев	Пробует одеваться (надевает рубашку) Говорит понятным языком Может стоять на одной ноге	
48 месяцев	Самостоятельно одевается Рисует человека Осваивает связанную речь Прыгает на одной ноге	

¹⁰ *Источник:* адаптировано из Abrams E, El-Sadr W, Rabkin M (56)

Площадь поверхности тела, диапазон (м²)	Масса тела, диапазон (кг)	Абакавир		Диданозин (2 раза в сутки)		Эфавиренз		Ламивудин		Нефопен
		Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)	Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)	Лекарственная форма	Доза (таблетки, капсулы)	Лекарственная форма	Доза (мл, таблетки)	
			Утро Вечер		Утро Вечер		Возраст от 3 лет и старше. ОДИН прием в сутки		Утро Вечер	
0,30-0,34	5,0-5,9	20 мг/мл сироп	2 мл 2 мл	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	4 мл 4 мл 2 2			10 мг/мл раствор	3 мл 3 мл	250 мг табл
0,34-0,38	6,0-6,9	20 мг/мл сироп	3 мл 3 мл	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	5 мл 5 мл 2 2			10 мг/мл раствор	3 мл 3 мл	250 мг табл
0,38-0,40	7,0-7,9	20 мг/мл сироп	4 мл 4 мл	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	6 мл 6 мл 2 2			10 мг/мл раствор	4 мл 4 мл	250 мг табл
0,40-0,43	8,0-8,9	20 мг/мл сироп	4 мл 4 мл	10 мг/мл суспензия или 25 мг/мл суспензия	6 мл 6 мл 2 2			10 мг/мл раствор	4 мл 4 мл	250 мг табл
0,43-0,45	9,0-9,9	20 мг/мл сироп	4 мл 4 мл	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	6 мл 6 мл 2 2			10 мг/мл раствор	4 мл 4 мл	250 мг табл
0,45-0,49	10-10,9	20 мг/мл сироп	5 мл 5 мл	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	6 мл 6 мл 3 2	200 мг капсула	1	10 мг/мл раствор	5 мл 5 мл	250 мг табл
0,49-0,53	11-11,9	20 мг/мл сироп или 300 мг таблетка	5 мл 5 мл 0,5 0,5	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	7 мл 7 мл 3 3	200 мг капсула	1	10 мг/мл раствор	5 мл 5 мл	250 мг табл
0,53-0,58	12-13,9	20 мг/мл сироп или 300 мг таблетка	6 мл 6 мл 0,5 0,5	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	7 мл 7 мл 3 3	200 мг капсула	1	150 мг таблетка	0,5 0,5	250 мг табл
0,58-0,70	14-16,9	300 мг таблетка	0,5 0,5	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	8 мл 8 мл 4 3	200 мг капсула + 50 мг капсула	1 +	150 мг таблетка	0,5 0,5	250 мг табл
0,70-0,80	17-19,9	300 мг таблетка	0,5 0,5	10 мг/мл суспензия или 25 мг жеват. таблетка	9 мл 9 мл 4 4	200 мг капсула + 50 мг капсула	1 +	150 мг таблетка	0,5 0,5	250 мг табл или 625 мг табл
0,80-0,95	20-24,9	300 мг таблетка	1 0,5	25 мг жеват. таблетка	5 5	200 мг капсула + 100 мг капсула	1 +	150 мг таблетка	1 0,5	250 мг табл или 625 мг табл
0,95-1,10	25-29,9	300 мг таблетка	1 1	25 мг жеват. таблетка	5 5	200 мг капсула + 100 мг капсула + 50 мг капсула	1 + 1 +	150 мг таблетка	1 1	250 мг табл или 625 мг табл
1,10-1,20	30-34,9	300 мг таблетка	1 1	25 мг жеват. таблетка	5 5	200 мг капсула	2	150 мг таблетка	1 1	250 мг табл или 625 мг табл
	35-39,9			25 мг жеват. таблетка	5 5	200 мг капсула	2			250 мг табл или 625 мг табл
	40 и выше					200 мг капсула или 600 мг таблетка	3 1			

