

Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Минск
2005

УДК 616.9-053.2-08
ББК 55.14
К49

Рецензенты:

ректор Учреждения образования «Гомельский государственный
медицинский университет», д-р мед. наук, проф. Жаворонок С.В.,
заведующий кафедрой инфекционных болезней Учреждения
образования «Витебский государственный медицинский
университет» д-р мед. наук, проф. Семёнов В.М.

Ключарева А.А., Астапов А.А., Петрович И.В., Голобородько Н.В.
К49 **Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом**
(инструкция по применению). – Минск: Белсэнс, 2005. – 77 с.: ил.
ISBN 985-6474-52-3

Протокол включает рекомендации по проведению антиретровирусной
терапии, а также по лечению и профилактике оппортунистических ин-
фекций у ВИЧ-инфицированных детей.

Протокол предназначен для инфекционистов, педиатров и врачей
других специальностей.

Протокол утвержден Министерством здравоохранения Республики
Беларусь в качестве официального документа.

Табл. 20. Ил.: 3 рис.

УДК 616.9-053.2-08
ББК 55.14

Настоящее издание подготовлено и выпущено в свет при финансовой поддержке
Проекта ПРООН «Профилактика и лечение ВИЧ/СПИДа в Республике Беларусь»,
осуществляемого в сотрудничестве с Министерством здравоохранения
Республики Беларусь. Проект финансируется Глобальным фондом
для борьбы с ВИЧ/СПИДом, туберкулезом и малярией.

ISBN 985-6474-52-3

© Министерство здравоохранения
Республики Беларусь, 2005
© Оформление. ООО «Белсэнс», 2005

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

“УТВЕРЖДАЮ”

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.В.Колбанов

«13» мая 2005 г.

Регистрационный № 51-0405

**Клинический протокол
лечения детей с ВИЧ/СПИДом
(инструкция по применению)**

Учреждения-разработчики:

Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»;
Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Авторы:

Ключарева Анна Александровна – заведующая кафедрой инфекционных болезней ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

Астапов Анатолий Архипович – главный детский инфекционист Министерства здравоохранения – доцент кафедры детских инфекций УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

Петрович Инна Владимировна – ассистент кафедры инфекционных болезней ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

Голобородько Николай Владимирович – аспирант кафедры инфекционных болезней ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

МИНСК
2005

Содержание

Введение	6
1. Антиретровирусная терапия (АРТ)	8
1.1. Общие данные о назначении АРТ	8
1.2. Показания к началу АРТ	10
1.3. Обследование до начала АРТ	12
1.4. Схемы начальной терапии	15
1.5. Мониторинг проведения АРТ	20
1.6. Выявление и лечение побочных эффектов АРТ	20
1.7. Переход на схему АРТ второго ряда	24
1.8. Отмена АРТ	26
2. Лечение и профилактика оппортунистических инфекций	27
2.1. Общие данные об оппортунистических инфекциях	27
2.2. Неспецифическая профилактика	28
2.3. Вакцинация	29
2.4. Медикаментозная профилактика и лечение	29
ПРИЛОЖЕНИЯ	
Приложение 1. Классификации ВИЧ-инфекции у детей	42
1) Классификация ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет [CDC, 1994 г.]	43
2) Классификация ВИЧ-инфекции у детей [ВОЗ, 1994 г.]	47
3) Классификация ВИЧ-инфекции у детей [ВОЗ, 2002 г.]	48
4) Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет [ВОЗ, 2004 г.]	50
Приложение 2. Особенности ВИЧ-инфекции у детей и критерии определения клинических ситуаций	53
Приложение 3. Классификация АРВ препаратов	69
Приложение 4. Режимы АРТ, которые не должны назначаться	72
Приложение 5. Использование режимов АРТ в специальных группах пациентов	74

Сокращения:

- АРВ – антиретровирусный;
- АРТ – антиретровирусная терапия;
- НИОТ – нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ИП – ингибиторы протеазы;
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;
- CD4 – сывороточный уровень CD4-позитивных Т-лимфоцитов;
- РНК – рибонуклеиновая кислота;
- ЦМВ – цитомегаловирус;
- ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония;
- ТМП/СМЗ – триметоприм/сульфаметоксазол;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention;
- FDA – Food and Drug Administration.

Введение

Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает распространяться, и к настоящему времени в мире насчитывается более 40 миллионов ВИЧ-инфицированных.

ВИЧ принадлежит к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов. Генетическое разнообразие ВИЧ велико: выделяют два вида вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, ряд генотипов ВИЧ, а также образующиеся в зараженном организме «квазивиды». Прогрессирование заболевания связано с усилением репликативной активности ВИЧ. Ежедневно в организме ВИЧ-инфицированного образуется 100 миллиардов вирионов, генетически достаточно разнородных, что в условиях проведения антиретровирусной терапии (АРТ) обуславливает возможность селекции лекарственно-резистентных штаммов.

Инфицирование ВИЧ возможно только от людей. Механизмы передачи – гемоконтактный (реализуемый половым путем или парентеральным путем – через кровь или контаминированный ею медицинский инструментарий, при трансплантации органов) и вертикальный (от матери к ребенку – трансплацентарно, при родах или при грудном вскармливании). В настоящее время главный механизм передачи ВИЧ-инфекции у детей – вертикальный. Материнские антитела могут выявляться у ребенка до 18 месяцев, и до уточнения диагноза ребенок, рожденный от ВИЧ-инфицированной матери, рассматривается как ВИЧ-экспонированный.

В приложении приведены классификации ВИЧ-инфекции у детей и особенности клиники ВИЧ-инфекции у детей.

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

Стратегия лечения детей с ВИЧ/СПИДом в Беларуси основана на следующих принципах:

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

- наблюдение и лечение детей должно проводиться многопрофильной командой специалистов (педиатры, инфекционисты и врачи других специальностей, психологи, социальные работники) в сотрудничестве с лицами, осуществляющими уход за ребенком, и волонтерами, работающими по проблеме ВИЧ/СПИДа;
- наблюдение и лечение детей с ВИЧ/СПИДом должно проводиться в соответствии с данным протоколом и регламентирующими документами Министерства здравоохранения (приказы МЗ РБ № 147 от 05.09.2003 г., № 61-А от 06.02.2004 г., № 132 от 17.03.2004 г. и др.);
- качественные антиретровирусные (АРВ) препараты и препараты для лечения оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ/СПИДом должны быть доступны постоянно и в достаточном количестве.

Данный протокол регламентирует вопросы проведения АРТ и терапии оппортунистических инфекций у детей в возрасте от 0 до 14 лет включительно (подростки 15–18 лет получают лечение по протоколам взрослых).

Протокол составлен на основе рекомендаций ВОЗ «Предоставление помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Протоколы ВОЗ для стран СНГ. Версия 1, 2004 г.» (доступны на <http://www.euro.who.int/aids>) с учетом особенностей национальной системы здравоохранения Беларуси. Кроме того, при составлении протокола использованы следующие рекомендации:

- 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, 2004. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, UMDNJ, HRSA, NIH (доступны на <http://aidsinfo.nih.gov>);
- 2) Treating Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and Infected Children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. Prepared by Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. MMWR. Recommendations and Reports. December 3, 2004 / 53(RR14); 1-63 (доступны на <http://www.cdc.gov/mmwr>);
- 3) USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. November 28, 2001 (доступны на <http://aidsinfo.nih.gov>);
- 4) Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України №580 від 12.12.2003 р. «Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД».

1. Антиретровирусная терапия (АРТ)

1.1. Общие данные о назначении АРТ

Целями проведения АРТ являются:

- максимальное и длительное подавление вируса;
- восстановление или сохранение иммунитета;
- улучшение качества жизни;
- снижение связанной с ВИЧ заболеваемости и смертности;
- профилактика распространения ВИЧ.

Работа по оптимизации назначения и проведения АРТ не прекращается. Можно говорить о некоторых тенденциях в развитии АРТ:

- своевременное (не позднее) назначение;
- одновременное использование нескольких препаратов из различных групп (для обеспечения максимального подавления репликации вируса и избежания выработки резистентности);
- рациональное сочетание препаратов (с учетом их механизма действия, ожидаемых лекарственных взаимодействий и побочных эффектов);
- резервирование препаратов (для последующего использования в случае неэффективности текущей схемы);
- постоянный контроль лечения (для предупреждения и коррекции осложнений, для определения неэффективности терапии);
- своевременное изменение схемы лечения при установлении ее неэффективности;
- обеспечение приверженности к лечению (соблюдения пациентом схемы терапии).

При принятии решения о начале АРТ определяются:

1) тяжесть ВИЧ-инфекции и риск ее прогрессирования (по наличию клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровню лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки в плазме);

2) соотношение возможной пользы и риска терапии:

- возможные побочные эффекты АРТ и потенциальные сложности приема;
- наличие подходящих форм выпуска лекарственных препаратов для детей и фармакокинетической информации о дозировании;
- влияние выбора начальной схемы АРТ на последующую терапевтическую тактику;

– наличие сопутствующих заболеваний, которые могут обостриться при проведении АРТ (туберкулез, гепатит В или С, хронические почечные или печеночные заболевания и др.);

– потенциальные лекарственные взаимодействия;

3) приверженность к лечению – способность ребенка (или, для маленьких детей – осуществляющего за ним уход взрослого) твердо придерживаться схемы АРТ. Вопросы приверженности должны быть четко взвешены, обсуждены и разъяснены осуществляющему уход взрослому до начала АРТ, так как от них напрямую зависит эффективность лечения.

Главным фактором, определяющим необходимость начала АРТ, конечно, является тяжесть ВИЧ-инфекции на момент наблюдения и существующий риск ее прогрессирования. Оптимальным моментом начала АРТ, по-видимому, является момент вступления пациента в стадию клинической симптоматики, что сопровождается активацией репликации вируса (выражом вирусной нагрузки) и снижением клеточного иммунитета (лимфоцитов CD4). Поэтому необходимо назначения АРТ определяют по наличию следующих показателей:

- **Клинические симптомы ВИЧ-инфекции.** У пациентов в бессимптомной стадии болезни клинические критерии (в отсутствие возможности и необходимости частого мониторинга лабораторных показателей) являются зачастую определяющими в оценке тяжести и риска прогрессирования ВИЧ-инфекции. Появление неспецифических симптомов или умеренной симптоматики, вероятно связанной с ВИЧ, а также нарушение темпов физического и психомоторного развития (особенно для младших детей) диктует необходимость проведения лабораторного обследования (с измерением уровня лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки) для определения необходимости назначения терапии. В некоторых случаях АРТ может быть назначена и без лабораторного обследования, на основании только клинических критериев (наличие СПИД-индикаторных заболеваний, III стадия по классификации ВОЗ).

- **Уровень иммуносупрессии по количеству лимфоцитов CD4.** Тяжелая иммуносупрессия является показанием для назначения АРТ даже при отсутствии клиники и выража вирусной нагрузки.

- **Уровень вирусной нагрузки.** Показана закономерность прогрессирования СПИДа от выраженности вiremии; уровень вирусной нагрузки отражает эффективность проводимого лечения.

Приведенные выше показатели (клиническое состояние пациента, вирусная нагрузка и уровень лимфоцитов CD4) должны быть оценены в комплексе.

1.2. Показания к началу АРТ

Согласно рекомендациям ВОЗ, показания к началу АРТ определяются исходя из клинической симптоматики и выраженности иммуносупрессии (табл. 1). Приведенные показания к началу АРТ сформулированы с использованием клинической классификации, предложенной ВОЗ в 2002 г. (Приложение 1).

Таблица 1

Показания к началу АРТ у детей

Данные о числе лимфоцитов CD4	Возраст, месяцев	Данные тестов на ВИЧ-инфекцию	Показания к АРТ
Имеются	< 18	Выявлен ВИЧ прямым методом *	<ul style="list-style-type: none"> • III стадия ВИЧ-инфекции (СПИД) по классификации ВОЗ, независимо от уровня лимфоцитов CD4 *** • I (бессимптомная) или II стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и доля лимфоцитов CD4 < 20 % ****
		Выявить ВИЧ невозможно; присутствуют антитела к ВИЧ или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной**	III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (СПИД) и доля лимфоцитов CD4 < 20 %
	> 18	Выявлены антитела к ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> • III стадия ВИЧ-инфекции (СПИД) по классификации ВОЗ, независимо от уровня лимфоцитов CD4 *** • I (бессимптомная) или II стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и доля лимфоцитов CD4 < 15 % ****
Получить невозможно	< 18	Выявлен ВИЧ прямым методом*	III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ**
		Выявить ВИЧ невозможно; присутствуют антитела к ВИЧ или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной	АРТ не рекомендуется *****
	> 18	Выявлены антитела к ВИЧ	III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ ***

Примечание:

- * Положительная ПЦР на ДНК или РНК ВИЧ.
- ** Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо повторно определить антитела к ВИЧ в возрасте 18 месяцев.
- *** АРТ показана также при развернутой II стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ, в частности, при тяжелом рецидивирующем или персистирующем кандидозе полости рта (не у новорожденного), похудании, лихорадке или тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекциях, независимо от уровня лимфоцитов CD4.
- **** Принимая решение о начале АРТ, следует учитывать степень сокращения уровня лимфоцитов CD4.
- ***** Многие симптомы II и III стадий ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ не специфичны для ВИЧ-инфекции. В связи с этим детям младше 18 месяцев, рожденным ВИЧ-инфицированными женщинами, если у них не выявлен ВИЧ и не определен уровень лимфоцитов CD4, назначать АРТ только по клинической картине не рекомендуется.

При использовании клинической классификации, предложенной ВОЗ в 2004 г., показания к началу АРТ формулируются следующим образом:

- наличие у пациента клинической стадии IV требует незамедлительного назначения АРТ, несмотря на возраст ребенка, уровень CD4 лимфоцитов и уровень Т-лимфоцитов;
- наличие у пациента клинической стадии III требует назначения АРТ, хотя уровень CD4 лимфоцитов или возраст ребенка могут определять, как скоро терапия должна быть назначена;
- наличие у пациента продвинутой стадии ВИЧ-инфекции по иммунологическим данным, что согласно классификации ВОЗ 2004 г. констатируется несколько раньше, чем в предыдущих классификациях – для детей младше 12 месяцев уже при уровне CD4 лимфоцитов < 24 %, для детей старше 13 месяцев – при уровне < 20 %.

Повышение клинической стадии ВИЧ-инфекции (по любой классификации) свидетельствует об ухудшении прогноза. Необходимо помнить, что прогноз определяет максимально продвинутая стадия инфекции, зарегистрированная когда-либо у данного пациента, даже если в последующем пациент дал клиническое улучшение. Так например, пациенту, имевшему в анамнезе клиническую стадию IV, а на настоящий момент относимому к клинической стадии II, несмотря на данное «улучшение» все так же показано назначение АРТ.

1.3. Обследование до начала АРТ

Показания к АРТ выявляются при динамическом наблюдении за ребенком (ведение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, в родильном доме и их последующая диспансеризация оговорена в приказе МЗ РБ от 05.09.2003 г. № 147).

Перед началом проведения АРТ каждого ребенка необходимо полностью обследовать. Заключение о состоянии его здоровья должна составить многопрофильная команда специалистов, в составе которой должны быть педиатр, специалист по ВИЧ-инфекции, медицинская сестра соответствующей квалификации, психолог и социальный работник. Команда специалистов должна как можно более тесно сотрудничать с представителями общественных организаций, в том числе с людьми, живущими с ВИЧ/СПИДом, и предлагать их помощь семьям ВИЧ-инфицированных детей.

Антропометрические данные (сбор и регистрацию данных проводит медицинская сестра).

Вес: определить, записать в медицинскую карту, отметить на диаграмме «вес/возраст». Вес служит главным параметром для коррекции АРТ, и точность его определения очень важна.

Рост: определить, записать в медицинскую карту, отметить на диаграмме «вес/рост». Рост детей младше 2 лет измеряют в положении лежа, детей старше 2 лет — в положении стоя.

Окружность головы: измеряют у детей младше 2 лет.

Примечания: Краткосрочную динамику физического развития оценивают по диаграмме «вес/рост». Долгосрочную динамику физического развития оценивают по диаграмме «вес/возраст». Диаграмма «возраст/вес» применяется только для оценки динамики физического развития за очень длительный период. На диаграммах физического развития следует отмечать дату измерений. Данные должны быть точными, определять их следует тщательно и по всем правилам (ребенок должен быть без обуви и т.д.).

Оценка питания (проводится медицинской сестрой или врачом; может потребоваться присутствие социального работника).

В первую очередь следует оценить рацион и пищевой анамнез. Питательную ценность и сбалансированность рациона оценивают либо по устным данным о суточном рационе (ребенка или сопровождающего взрослого просят вспомнить, что ребенок ел за прошедшие 24 часа или обычно съедает за сутки), либо по дневнику питания за 3 суток (его ведет ребенок или взрослый).

Необходимо выяснить, какие продукты (смеси, напитки, грудное молоко) и в каком количестве ест ребенок. Другие важные сведения: длительность приема пищи, аппетит, наличие нарушений жевания, сосания и глотания, случаи тошноты, рвоты, диареи, боли в животе или отказа от еды, непереносимость пищевых продуктов, пищевая аллергия, быстрая утомляемость. Кроме того, следует выяснить, кто кормит ребенка и готовит для него еду.

При наличии признаков недостаточного питания следует выяснить его причину. Она может быть как медицинской, так и социальной. При выраженном истощении необходимо назначить соответствующее лечение или госпитализировать ребенка. После выписки из больницы необходимо наблюдать ребенка амбулаторно.

Оценка социального статуса (проводится медицинской сестрой, социальным работником либо представителем общественной организации).

Необходимо выяснить, кто ухаживает за ребенком, и договориться о посещении на дому. Во время посещения следует оценить жилищные и санитарно-гигиенические условия проживания ребенка, проверить наличие воды, отвечающей санитарным нормам, и холодильника. Важно найти в доме безопасное место для хранения лекарств.

Необходимо выяснить характер взаимоотношений в семье и оценить способность человека, ухаживающего за ребенком, соблюдать врачебные назначения. Все сведения должны быть записаны и вложены в медицинскую карту ребенка; они учитываются при решении вопроса о начале АРТ. Если при посещении на дому были обнаружены какие-либо недостатки, необходимо предложить пути их исправления.

Оценка психологического статуса (проводится психологом или врачом).

Необходимо определить, нуждаются ли ребенок или ухаживающий за ним человек в помощи или поддержке в связи с началом АРТ. Первое средство помощи и поддержки для детей и родителей – специальные семинары, после которых проводятся индивидуальные или групповые беседы. Кроме того, следует организовывать и распространять группы родительской взаимопомощи, в которых родители, имеющие опыт АРТ своих детей, поддерживают родителей, детям которых АРТ только назначена. Такой подход способствует стабильности лечения ребенка и повышению качества жизни его семьи.

Консультирование лиц, ухаживающих за ребенком (проводится медсестрой и врачом).

Перед началом АРТ необходимо проконсультировать родителей и других лиц, ухаживающих за ребенком. Ниже перечислены вопросы, которые следует осветить.

- Вскармливание и питание ВИЧ-инфицированного ребенка: оптимальный рацион из местных продуктов, рекомендации по применению пищевых добавок, особенности питания при ВИЧ-инфекции с нарушением аппетита или способности принимать пищу. Если ребенок грудной, необходима консультация по вскармливанию.
- Профилактика инфекций, в том числе пневмоцистной пневмонии, туберкулеза (по показаниям). Важность профилактических прививок.
- Случаи, в которых необходимо обратиться к врачу, признаки частых заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей, требующие срочной диагностики и лечения.
- Важность строгого соблюдения схемы АРТ.

Клиническое обследование (проводится врачом).

Необходимо оценить признаки прогрессирования ВИЧ-инфекции. Следует собрать данные о наличии сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний, в том числе в анамнезе, о контактах с инфекционными больными. Необходимо выявить сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на выбор схемы АРТ (например, туберкулез), и оценить их клиническую картину. По результатам клинического обследования следует определить клиническую стадию ВИЧ-инфекции и записать диагноз в медицинскую карту ребенка, указав дату.

Лабораторные исследования.

В медицинской карте должны находиться результаты обследования на ВИЧ: данные ПЦР, данные ИФА и иммуноблоттинга.

Клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, общее количество лимфоцитов). Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ).

Уровень лимфоцитов CD4 (абсолютное количество и процентное содержание), вирусная нагрузка – по возможности.

Дополнительные исследования: уровни билирубина, креатинина и глюкозы, общий анализ мочи и по показаниям – другие.

Анамнез АРТ, в том числе прием АРВ препаратов матерью во время беременности и родов.

Если мать ребенка принимала АРВ препараты во время беременности (в рамках профилактики вертикальной передачи или по поводу ВИЧ-инфекции), ребенок может быть инфицирован устойчивым к ним штаммом ВИЧ. Особенно часто к этому приводит прием матерью невирапина или ламивудина в родах, поскольку устойчивость к ним возникает в результате единственной точечной мутации.

1.4. Схемы начальной терапии

Старт терапии осуществляется с использованием схем первого ряда (табл. 2). При констатации неэффективности схем первого ряда используются схемы второго ряда (табл. 6). Дозировки препаратов, используемых в схемах терапии первого и второго рядов, приведены в табл. 3.

Таблица 2

Схемы первого ряда для проведения АРТ у детей

Основная схема	зидовудин (AZT)* + ламивудин (ЗТС) + невирапин или ифавиренц** (NVP или EFV)
Схема, наиболее часто использовавшаяся до 2005 г.	зидовудин (AZT)* + зальцитабин (ddC) + нельфинавир (NFV)
При выраженной анемии ***	абакавир (ABC) + ламивудин (ЗТС) + невирапин или ифавиренц (NVP или EFV) или абакавир (ABC) + ламивудин (ЗТС) + нельфинавир (NFV)
Если ранее была проведена экстренная перинатальная профилактика невирапином	зидовудин (AZT)* + ламивудин (ЗТС) + нельфинавир (NFV) или зидовудин (AZT)* + ламивудин (ЗТС) + лопинавир/ритонавир (LPV/r)
Больные туберкулезом ****	зидовудин (AZT)* + абакавир (ABC) + ламивудин(ЗТС) или зидовудин (AZT)* + ламивудин (ЗТС) + ифавиренц (EFV)

Примечание:

- * Схемы АРТ с зидовудином противопоказаны детям с анемией.
- ** Ифавиренц используется у детей старше 3-х лет.
- *** Критерии выраженной анемии у детей: для ребенка младшего детского возраста (6 месяцев – 6 лет) – Hb < 70 г/л; для ребенка старшего детского возраста (7–12 лет) – Hb < 80 г/л; для ребенка старше 12 лет или подростка – Hb < 90 г/л (гематокрит < 30 %).
- **** АРТ следует начинать не ранее чем через 2 месяца интенсивной противотуберкулезной терапии. Если ситуация позволяет, АРТ лучше отложить до завершения полного курса противотуберкулезной терапии. Это позволяет избежать негативных последствий взаимодействия рифампицина с АРВ препаратами. Кроме того, при одновременном назначении АРТ и противотуберкулезных препаратов повышен риск несоблюдения схемы терапии. Более раннее начало АРТ может быть целесообразно, если у ВИЧ-инфицированного ребенка с туберкулезом наблюдаются выраженные проявления ВИЧ-инфекции и/или тяжелый иммунодефицит.

Таблица 3

**Дозировки препаратов, используемых в схемах терапии
первого и второго рядов**

1	2	3	4	5
<p>Препарат (латинское написание и аббревиатуры), торговые названия</p>	<p>Доступные лекарственные формы и особенности хранения</p>	<p>Дозирование у детей</p>	<p>Особенности приема</p>	<p>Основные побочные эффекты</p>
<p>Зидовудин (Zidovudine, ZDV, AZT), <i>Retrovir</i>, <i>Тимазид</i></p>	<p>Сироп: 10 мг/мл (чувствителен к свету, должен храниться в затемненной посуде); капсулы: 100 и 250 мг; таблетки: 300 мг; раствор для внутривенного введения: 10 мг/мл.</p>	<p>Новорожденные < 4 недель: по 2 мг/кг 4 раза в день каждые 6 часов или 20 мг/м²/час; 4 недели – 13 лет: по 180 мг/м² 2 раза в день; подростки: 200 мг 3 раза в день или 300 мг 2 раза в день.</p>	<p>Старшие дети плохо переносят большой объем сиропа; может приниматься с пищей.</p>	<p>Супрессивное действие на красный костный мозг (анемия, гранулоцитопения, нейтропения); миопатия при длительном использовании; переходящие головная боль, слабость и тошнота в начале лечения; лактат ацидоз и/или стеатоз печени (редкие, но жизнеугрожающие).</p>
<p>Ламивудин (Lamivudine, 3TC), <i>Epiriv</i></p>	<p>Раствор для приема внутрь: 10 мг/мл (хранится при комнатной температуре – использовать в течение 1 месяца после открытия); таблетки: 150 и 300 мг.</p>	<p>< 30 дней: по 2 мг/кг 2 раза в день; > 30 дней, но < 60 кг: по 4 мг/кг 2 раза в день; > 60 кг: по 150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день.</p>	<p>Хорошо переносится; может приниматься с пищей.</p>	<p>Редкие: головная боль, слабость, бессонница; периферическая нейропатия; панкреатит; сыпь; редко нейтропения и тромбоцитопения; лактат ацидоз и/или стеатоз печени (редкие, но жизнеугрожающие).</p>

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
Невирапин (Nevirapin NVP), <i>Viramune</i> – ННИОТ, используемый у детей до 3-х лет и старше	Раствор для приема <u>внутри</u> : 10 мг/мл (хранится при комнатной температуре, перед употреблением хорошо взболтать); <u>таблетки</u> : 200 мг.	15–30 дней: по 5 мг/кг 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 120 мг/м ² 2 раза в день в течение 2 недель, затем по 200 мг/м ² 2 раза в день; 30 дней – 13 лет: по 120 мг/м ² 2 раза в день в течение 2 недель, затем по 200 мг/м ² 2 раза в день; > 13 лет: по 200 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 2 раза в день.	Может приниматься с пищей	Сыпь (у 10–20 % пациентов, может быть тяжелой, редко – системные реакции и синдромом Стивенса-Джонсона, требующие отмены препарата, NB! должны быть предупреждены родители); клинически манифестный гепатит (включая описанный фульминантный гепатит), миалгии, депрессия.
Ифаверенц (Efavirenz, EFZ или EFV), <i>Sustiva</i> , <i>Stocrin</i> – ННИОТ, используемый только у детей старше 3-х лет	Сироп: 30 мг/мл (NB! сироп требует более высоких доз, чем капсулы); капсулы: 50, 100 и 200 мг; таблетки: 600 мг.	> 3 лет: капсулы 15 мг/кг/сут (дозы препарата в сиропе более высокие и приведены в скобках): 10–15 кг: капсулы 200 мг (сироп 270 мг = 9 мл) 1 раз в день; 15–20 кг: 250 мг (300 мг = 10 мл) 1 раз в день; 20–25 кг: 300 мг (360 мг = 12 мл) 1 раз в день; 25–33 кг: 350 мг (450 мг = 15 мл) 1 раз в день; 33–40 кг: 400 мг (510 мг = 17 мл) 1 раз в день; > 40 кг: 600 мг 1 раз в день.	Натошак или с пищей (кроме как с очень жирной, которая повышает абсорбцию EFZ на 39–79 %); содержимое капсул может быть извлечено и смешано с пищей (лучше со сладкой, т.к. имеет неприятный вкус); следует принимать на ночь (особенно в первые 2 недели) для предупреждения побочных эффектов со стороны ЦНС.	Нарушения ЦНС (головкружение, рассеянность, тревога, дисфория, ночные кошмары), сыпь (умеренная и реже, чем при NVP), гепатит, диарея; ложноположительный тест на употребление каннабиоидов (марихуана, конопля); установлен тератогенный эффект при использовании у приматов.

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
Абакавир (Abacavir, ABC), <i>Ziagen</i>	Раствор для приема <u>внутри</u> : 20 мг/мл; таблетки: 300 мг.	Назначается с 3 месяцев; <u>< 16 лет или < 37,5 кг:</u> по 8 мг/кг 2 раза в день; <u>> 16 лет или > 37,5 кг:</u> по 300 мг 2 раза в день.	Сироп хорошо переносится; таблетки могут быть измельчены; может приниматься с пищей; алкоголь повышает уровень ABC на 41 %.	Реакции гиперчувствительности (в т.ч. числе фатальные) у 1–3 % в первые 6 недель приема, требующие отмены препарата навсегда (NB! должны быть предупреждены родители); тошнота, рвота, головная боль, диарея, боли в животе.
Нельфинавир (Nelfinavir, NFV), <i>Viracept</i>	Порошок (хранится при комнатной температуре) для приготовления суспензии для приема <u>внутри</u> (следует принимать непосредственно после приготовления – растворения в воде, молоке, специальном растворителе и пр.): 200 мг в чайной ложке или 50 мг в 1,25-граммовой мерной ложке: 5 мл; таблетки: 250 и 625 мг.	<u>< 1 года:</u> по 40-50 мг/кг 3 раза в день или по 65-75 мг/кг 2 раза в день (у детей до года фармакокинетические параметры непостоянны, поэтому для них требуются такие высокие дозы); <u>1–13 лет:</u> по 55-65 мг/кг 2 раза в день; <u>> 13 лет:</u> по 750 мг 3 раза в день или по 1250 мг 2 раза в день.	Принимаются с жирной пищей (повышение сывороточной концентрации в 2–3 раза); порошок плохо растворим, сладкогорьковатый, не следует смешивать с кислой пищей или соком (горький вкус); учитывая сложность с использованием порошка, предпочтительно использовать размельченные таблетки (даже для детей до года, если может быть отмерена соответствующая дозировка), могут быть смешаны с пищей или растворены в воде.	Диарея и другие гастроинтестинальные симптомы; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией; гепатит.

1	2	3	4	5
Лопинавир/ ритонавир (Lopinavir/ ritonavir, LPV/r), <i>Kaletra</i>	Раствор для приема внутрь: 80 мг/мл LPV + 20 мг/мл RTV; капсулы: 133,3 мг LPV + 33,3 мг RTV (раствор и капсулы предпочтительно хранить в холодильнике, однако можно и при комнатной температуре (до 25 °С) в течение 2 месяцев).	6 месяцев – 13 лет: по 225 мг/м ² LPV + 57,5 мг/м ² RTV 2 раза в день; или дозирование в зависимости от веса: 7–15 кг: по 12 мг/кг LPV + 3 мг/кг RTV 2 раза в день; 15–40 кг: по 10 мг/кг LPV + 5 мг/кг RTV 2 раза в день; > 40 кг: по 400 мг LPV + 100 мг RTV (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в день.	Жидкая форма имеет низкий объем, но горький вкус; капсулы имеют большой размер, следует принимать с едой (т.к. даже пища с умеренным содержанием жира повышает биодоступность препарата в капсулах на 48 %, в растворе – на 80 %).	Диарея (обычно умеренная), тошнота; кожные сыпи; головная боль, слабость; гепатит; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровотоxicность у больных гемофилией; раствор для приема внутрь содержит 42 % этилового спирта.
Диданозин (Didanosine, ddl), <i>Videx</i>	Приготавливаемая суспензия для приема внутрь (порошок/вода, иногда с добавлением антацида): 10 мг/мл (хранится в холодильнике в течение 30 дней, перед употреблением следует взболтать); таблетки для разжевывания: 25, 50, 100, 150 и 200 мг; капсулы с кишечнорастворимыми гранулами: 125, 200, 250 и 400 мг.	< 3 месяцев: по 50 мг/м ² 2 раза в день; 3 месяца – 13 лет: по 90 мг/м ² 2 раза в день или 240 мг/м ² 1 раз в день; > 13 лет или > 60 кг: по 200 мг 2 раза в день или 400 мг 1 раз в день.	Принимать за 1 час до или 2 часа после еды, так как снижается биодоступность на 55 % (менее обязательно для детей); содержит капсул (кишечно-растворимые гранулы) может быть извлечено и смешано с небольшим количеством пищи.	Боль в животе; диарея (связанная с антацидами, входящими в состав препарата, реже возникает при использовании капсул с кишечнорастворимыми гранулами); панкреатит и периферическая нейропатия (редкие, дозозависимые); лактат ацидоз и/или стеатоз печени (редкие, но жизнеугрожающие), повышенный риск развития лактат ацидоза у беременных.

1.5. Мониторинг проведения АРТ

Мониторинг терапии проводится с целью контроля эффективности и выявления побочных эффектов.

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

При каждом осмотре проводится контроль роста, веса, оценивается общее состояние, психомоторное развитие, наличие неврологических нарушений (включая симптомы энцефалопатии) и инфекционных заболеваний (вид и частота), проводится общий анализ крови; общий анализ мочи, определение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Если схема содержит невирапин, то активность АЛТ и АСТ определяют каждые 4 недели в течение первых 18 месяцев лечения. Дополнительные исследования назначаются в зависимости от схемы АРТ и побочных эффектов препаратов. При каждом осмотре проводится контроль и оценка уровня приверженности к лечению.

Уровень лимфоцитов CD4 определяют 1 раз в 3–4 месяца, если нет показаний для более частых исследований.

Уровень вирусной нагрузки определяют, при наличии такой возможности, через 8–12 недель от начала АРТ (начальная оценка), через 4–6 месяцев от начала АРТ (оценка максимального эффекта) и далее каждые 3–6 месяцев (оценка стабильности достигнутого эффекта).

1.6. Выявление и лечение побочных эффектов АРТ

При возникновении побочных эффектов необходимо подробно разъяснить лицам, ухаживающим за ребенком, и самому ребенку их причины. Основные меры борьбы с побочными эффектами: симптоматическая терапия, коррекция схемы АРТ, при появлении обычных преходящих побочных эффектов — психологическая поддержка.

В начале терапии все АРВ препараты обычно оказывают преходящее побочное действие: тошноту, рвоту, диарею, которые купируются самопроизвольно или при назначении симптоматического лечения.

В большинстве случаев при сохранении выраженных побочных эффектов АРВ препарата в течение 4–6 недель его необходимо заменить на не обладающий данным побочным эффектом (или обладающий в меньшей степени) аналог без изменения всей схемы терапии.

Наиболее частыми побочными эффектами АРТ у детей, которые требуют коррекции схемы АРТ, являются анемия вследствие приема зидовудина и сыпи, обусловленные невирапином. Тактика коррекции схемы АРТ при их развитии приведена в табл. 4.

Таблица 4

**Наиболее частые побочные эффекты АРТ
и тактика коррекции схемы лечения**

Побочный эффект (причина)	Коррекция схемы АРТ
Анемия (зидовудин)	заменить зидовудин на абакавир или ставудин
Сыпь (невирапин)	заменить невирапин на ифавиренц

Иногда неизвестно, какой именно препарат оказывает побочное действие (в частности, тошноту вызывают почти все АРВ препараты), и в таком случае меняют всю схему.

Появление тяжелых побочных эффектов (например, реакции гиперчувствительности на абакавир, панкреатита) служит показанием к отмене препарата.

При возникновении угрожающих жизни побочных эффектов больного необходимо немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии, персонал которого должен уметь справляться с синдромами, обусловленными побочным действием АРТ. При отмене АРТ прием всех препаратов прекращают одновременно. Рекомендации по наблюдению за развитием тяжелых побочных эффектов АРТ и тактика ведения пациента приведены в табл. 5.

Таблица 5

**Тяжелые побочные эффекты АРТ, требующие отмены препаратов,
наблюдение за их развитием и тактика ведения пациентов**

Тяжелый побочный эффект (наиболее часто вызывающие его препараты)	Клиническая симптоматика	Наблюдение за развитием	Ведение пациентов
1	2	3	4
Острый панкреатит (диданозин, ставудин; редко – ламивудин)	Тошнота, рвота, абдоминальная боль.	Определение амилазы крови при появлении боли в животе или тошноты.	АРТ возобновляется после исчезновения клиники острого панкреатита; используемый ранее НИОТ следует заменить на не обладающий панкреатотоксичностью (например, на зидовудин, абакавир).

Продолжение табл. 5

1	2	3	4
Острый гепатит (<i>практически все препараты, но чаще всего ННИОТ – невирапин, реже – ифавиренц; ИП – чаще ритонавир и индинавир; менее часто – НИОТ</i>)	Бессимптомная гиперферментемия или наличие клиники: желтуха, увеличение печени, гастроинтестинальные симптомы, слабость, анорексия; связанный с невирапином гепатит может иметь проявления гиперчувствительности (кожная сыпь, системные проявления, эозинофилия).	Определение функциональных печеночных тестов ежемесячно; в начале терапии с использованием невирапина и ИП – каждые 2 недели; определение размеров печени и наличия желтухи.	При повышении АЛТ > 3,5 норм (наблюдается у 14–20 % пациентов) – углубленное обследование печени и наблюдение; при повышении АЛТ > 10 норм (у 2–10% пациентов) – отмена АРТ и возобновление после нормализации с заменой вызвавшего гепатотоксичность препарата на другой препарат того же класса.
Лактатацидоз, возможно в сочетании со стеатозом печени (<i>НИОТ</i>)	Начальные симптомы variabelьны: общая слабость и недомогание, гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль, гепатомегалия, анорексия и/или внезапная необъяснимая потеря веса), респираторные симптомы (тахипноэ и диспноэ) или неврологические симптомы (включая мышечную слабость).	Нет скрининг-тестов, оценка по появлению клинической симптоматики.	Отмена АРТ (хотя после отмены АРТ симптомы лактатацидоза могут сохраняться и прогрессировать), патогенетическая терапия; при возобновлении АРТ назначается комбинация из ИП, ННИОТ и, возможно, абакавир или тенофовир (другие НИОТ назначать не следует).
Реакции гиперчувствительности (<i>наиболее часто – абакавир, невирапин, ампренавир</i>)	Абакавир: остро возникают неспецифические респираторные и гастроинтестинальные симптомы в сочетании с лихорадкой с или без сыпи; невирапин: системные проявления – лихорадка, миалгия, артралгия, гепатит, эозинофилия с или без сыпи.	Клиническое наблюдение непосредственно после старта АРТ.	Отмена АРТ до исчезновения симптомов, патогенетическое лечение; препарат, вызвавший развитие гиперчувствительности, более назначаться не должен; при возобновлении АРТ абакавир может быть заменен на другой НИОТ, при исключении невирапина переходят на схемы, основанные на ИП или НИОТ.

Продолжение табл. 5

1	2	3	4
<p>Выраженная сыпь / синдром Стивенса-Джонсона (ННИОТ – невирапин, ифавиренц)</p>	<p>Сыпь обычно появляется в первые 2–4 недели лечения, обычно макулопапулезная со слиянием, более яркая на туловище и ногах, возможно сочетание с зудом и лихорадкой; развитие синдрома Стивенса-Джонсона описано у 0,3 % пациентов, получающих невирапин.</p>	<p>Наблюдение родителями в первые 2–4 недели лечения; назначение невирапина в низких дозах в течение первых 2 недель приема снижает вероятность развития сыпи.</p>	<p>При появлении невыраженной сыпи в начальный период приема дозировка невирапина не повышается до ее купирования; если сыпь более выраженная, но не сочетается с поражением слизистых и системными проявлениями, может быть назначен другой ННИОТ (например, замена невирапина на ифавиренц, т.к. как обычно нет перекрестной токсичности); если сыпь сочетается с системными проявлениями (лихорадка, выраженная сыпь с вовлечением слизистых или уртикарными элементами, синдром Стивенса-Джонсона) – АРТ отменяется до исчезновения симптомов и лечение возобновляется препаратами других классов (НИОТ, ИП).</p>
<p>Выраженная периферическая полинейропатия (диданозин, ставудин, ламивудин)</p>	<p>Симметричные дистальные нарушения чувствительной и моторной функций (боль, покалывания, онемение в руках и ногах, потеря дистальной чувствительности, умеренная мышечная слабость и гипорефлексия), наблюдаемые обычно после нескольких месяцев лечения.</p>	<p>Осмотр невропатологом при появлении жалоб; устранение дополнительных факторов риска (дефицит витамина В12, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, нейротоксические препараты).</p>	<p>Используемый ранее НИОТ следует заменить на не обладающий нейротоксичностью (например, на зидовудин, абакавир); симптомы обычно исчезают через 2–3 недели.</p>

1.7. Переход на схему АРТ второго ряда

При констатации неэффективности схемы АРТ первого ряда следует отменить ее и перейти к использованию схемы второго ряда (табл. 6). Дозировки препаратов, используемых в схемах терапии первого и второго рядов, приведены в табл. 3.

Таблица 6

Схемы второго ряда для проведения АРТ у детей

При неэффективности схем первого ряда	Заменить на схемы второго ряда
Зидовудин (AZT) + ламивудин (ЗТС) + невирапин <i>или</i> ифавиренц (NVP или EFV)	Абакавир (ABC) + диданозин (ddl) + лопинавир/ритонавир (LPV/r) <i>или</i> абакавир (ABC) + диданозин (ddl) + нельфинавир (NFV)
Зидовудин (AZT) + зальцитабин (ddC) + нельфинавир (NFV) <i>или</i> зидовудин (AZT) + ламивудин (ЗТС) + нельфинавир (NFV) <i>или</i> зидовудин (AZT) + ламивудин (ЗТС) + лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Абакавир (ABC) + диданозин (ddl) + невирапин (NVP) <i>или</i> абакавир (ABC) + диданозин (ddl) + ифавиренц (EFV)

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

- **Клинические критерии:**
 - ребенок плохо прибавляет в весе и росте, или сначала прибавляет нормально, а затем перестает – кривая на диаграмме физического развития опускается и выходит за рамки стандартных процентилей, несмотря на обеспечение адекватного питания ребенка и при отсутствии других причин;
 - ребенок отстает в психомоторном развитии, либо появляются признаки энцефалопатии;
 - рецидивы инфекций на фоне АРТ (например, упорного кандидоза полости рта), либо развитие оппортунистической инфекции, либо прогрессирование ВИЧ-инфекции (например, переход клинической стадии II в стадию III по классификации ВОЗ 2002 г.).

- **Иммунологические критерии:**
 - доля лимфоцитов CD4 возвращается к уровню, зарегистрированному до начала АРТ, или опускается ниже его;
 - уровень лимфоцитов CD4 снижается быстро и значительно – то есть за период менее 6 месяцев наблюдается снижение числа лимфоцитов CD4 более чем на 30 % от максимальной, зарегистрированной через 6 месяцев и более от начала АРТ (например, если максимальная доля лимфоцитов CD4 составляла 40 %, признак неэффективности АРТ – ее снижение до 28 % и ниже);
 - у детей, имеющих выраженную иммуносупрессию (уровень лимфоцитов CD4 < 15%), сохраняется снижение уровня CD4-клеток на 5 % и больше (например, с 15 % до 10 %).
- **Вирусологические критерии** (при доступности обследования; решение о неэффективности схемы АРТ принимается по данным 2 и более измерений):
 - после 8-12 недель терапии не достигнуто более чем десятикратное ($1,0 \log 10$) снижение уровня РНК ВИЧ от изначального;
 - отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ до неопределяемого после 4-6 месяцев АРТ;
 - повторное появление определяемого уровня РНК ВИЧ у детей, ранее имевших неопределяемый уровень в ответ на проводимую АРТ;
 - повторное повышение уровня РНК ВИЧ у детей, развивших весомый ответ по снижению РНК ВИЧ, но сохраняющих низкие сывороточные уровни РНК ВИЧ; такое повышение будет требовать изменения схемы терапии, если достигнутый пик вирусной нагрузки превышает начальный ее уровень более чем в 3 раза ($> 0,5 \log 10$) у детей старше 2 лет и более чем в 5 раз ($> 0,7 \log 10$) у детей младше 2 лет.

Общие принципы замены схем АРТ при констатации их неэффективности.

При неэффективности схемы АРТ, состоящей из 2 НИОТ + 1 ННИОТ, рекомендуемая схема АРТ второго ряда должна состоять из 2 НИОТ + 1 ИП.

При неэффективности схемы АРТ, состоящей из 2 НИОТ + 1 ИП, рекомендуемая схема АРТ второго ряда должна состоять из 2 НИОТ + 1 ННИОТ, альтернативные схемы АРТ второго ряда: [2 НИОТ + 1 ИП] или [2 НИОТ + 1 ННИОТ + 1 ИП].

При неэффективности схемы АРТ, состоящей из 3 НИОТ, рекомендуемая схема АРТ второго ряда должна состоять из 2 НИОТ + 1 ННИОТ или 2 НИОТ + 1 ИП, альтернативные схемы АРТ второго ряда: [1 или 2 НИОТ + 1 ННИОТ + 1 ИП].

Препараты НИОТ не обладают столь выраженной перекрестной резистентностью, как ННИОТ или ИП. При необходимости замены в схеме АРТ препаратов НИОТ на другие препараты НИОТ возможно определение резистентности НИОТ и замена только резистентного препарата/препаратов.

У пациентов, получающих одновременно АРТ и противотуберкулезное лечение препаратами рифампицинового ряда, предпочтительно использование схемы из 3 НИОТ ввиду меньшего числа лекарственных взаимодействий. При необходимости замены схемы АРТ на фоне продолжающегося противотуберкулезного лечения предпочтение следует отдавать схеме на основе 2 НИОТ в комбинации с ифавиренцем (приложение 5).

Нерекомендуемые комбинации препаратов приведены в приложении 4.

1.8. Отмена АРТ

Существуют клинические и социальные показания к полной отмене проводимой АРТ:

- **Клинические показания:** тяжелые, угрожающие жизни побочные эффекты – реакция гиперчувствительности на АРВ препараты, выраженная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический гепатит, панкреатит, лактацидоз, тяжелая периферическая нейропатия.
- **Социальные показания:** если пациент (лицо, ухаживающее за ребенком) не приходит на осмотры (пропущено более трех плановых осмотров); если патронажная сестра сообщает, что мать (другое осуществляющее уход лицо) не соблюдает схему АРТ ребенка, а других лиц, способных полностью взять на себя уход за ребенком (например, бабушек или дедушек), в семье ребенка нет.

2. Лечение и профилактика оппортунистических инфекций

2.1. Общие данные об оппортунистических инфекциях

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

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

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

Характерна корреляция возникновения определенных оппортунистических инфекций с уровнем клеточного иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Те оппортунистические инфекции, которые сопровождают стадию СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов (уровень лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл), называют СПИД-ассоциируемыми, или СПИД-индикаторными.

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

Различают неспецифическую профилактику, иммунопрофилактику, а также медикаментозную профилактику и лечение ОИ.

2.2. Неспецифическая профилактика

Дети и/или лица, ухаживающие за ними, должны получить у врача рекомендации по неспецифической профилактике оппортунистических инфекций, то есть рекомендации по выработке гигиенических навыков и по избеганию рискованного поведения, основанные на данных об эпидемиологии оппортунистических инфекций и о возможности конкретного ребенка заразиться ими. Некоторые из рекомендаций приведены в табл. 7.

Таблица 7

Рекомендации по неспецифической профилактике некоторых инфекций

Возбудитель	Источник инфекции	Рекомендации по профилактике:
1	2	3
Зоонозные инфекции (передающиеся от животных)		
<i>Toxoplasma gondii</i>	кошки (несвежие экскременты и контаминированные ими почва и продукты), сырое мясо животных и рыбы	<ul style="list-style-type: none"> исключить контакт с несвежими экскрементами кошки, кормить кошку готовыми сухими кошачьими кормами или хорошо приготовленным мясом; мясо и морепродукты употреблять в термически обработанном виде, не пробовать на вкус сырой фарш, после контакта с сырым мясом тщательно мыть руки; работу с землей (на огороде, домашнее цветоводство, контакт с песком) осуществлять только в перчатках, тщательно мыть овощи и фрукты.
<i>Cryptosporidium</i> spp.	кошки, собаки, другие домашние и с/х животные	<ul style="list-style-type: none"> избегать прямого контакта с фекалиями домашних животных, мыть руки после ручной уборки фекалий; проводить обязательный осмотр животных с длительной диареей ветеринаром; употреблять термически обработанные мясо, субпродукты и яйца.
<i>Salmonella</i> spp.	собаки, кошки, с/х животные	<ul style="list-style-type: none"> употреблять термически обработанные мясо, субпродукты и яйца.
<i>Cryptococcus neoformans</i>	домашние птицы (особенно голуби)	<ul style="list-style-type: none"> избегать загрязненных фекалиями клеток, насестов и другие места обитания птиц, где возможно вдыхание аэрозолей со спорами гриба.
<i>M. avium</i>	домашние птицы (цыплята)	<ul style="list-style-type: none"> изоляция и лечение птиц с клиникой туберкулезной инфекции.
<i>M. marinum</i>	рыба	<ul style="list-style-type: none"> гигиена аквариумов, одевать перчатки при чистке аквариумов.

1	2	3
Антропонозные инфекции (передающиеся от человека)		
Вирусы гепатитов В и С	человек	<ul style="list-style-type: none"> • использование индивидуальных предметов гигиены, имеющих контакт с микрочастицами крови (зубные щетки, маникюрные принадлежности, бритвы); • для подростков – использование барьерных контрацептивов (презервативы), отказ от внутривенных наркотиков или выполнение правил их безопасного введения или переход на контролируемое врачом использование пероральных препаратов (метадон).
Вирус гепатита А	человек	<ul style="list-style-type: none"> • исключение употребления возможно контаминированной питьевой воды (рекомендуют питье бутилированной питьевой воды или кипячение водопроводной воды перед питьем); • избегать контакта с больными гепатитом А.
Аэрозольные инфекции (пневмоцистоз, туберкулез, грипп, детские инфекции)	человек	<ul style="list-style-type: none"> • избегать контакта с больными активным туберкулезом, неспецифической респираторной патологией, детскими респираторными инфекциями

2.3. Вакцинация

Вакцинация детей с ВИЧ/СПИДом осуществляется на основании приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.09.2003 г. № 147 и от 01.09.1999 г. № 275.

2.4. Медикаментозная профилактика и лечение

Разработаны подходы к медикаментозной профилактике и лечению оппортунистических инфекций. Первичная профилактика проводится с целью предотвращения возникновения первого эпизода инфекции. Лечение проводится при клиниколабораторном подтверждении наличия активной инфекции. Вторичная профилактика проводится с целью предотвращения возникновения повторного эпизода инфекции после перенесенной инфекции. Проведение вторичной профилактики начинается сразу после завершения курса лечения инфекции.

Схемы первичной профилактики, лечения и вторичной профилактики основных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей приведены в табл. 8 и 9.

Таблица 8

Схемы первичной профилактики основных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей

Возбудитель	Показания	Основная схема профилактики	Альтернативная схема профилактики
1	2	3	4
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinii)	ВИЧ-инфицированные или ВИЧ-экспонированные дети в возрасте от 6 недель (если ребенок получает профилактическую АРТ) или от 5-го дня жизни (если не получает профилактическую АРТ) до 1 года*; ВИЧ-инфицированные дети при уровне лимфоцитов CD4 < 15 % от возрастной нормы (для детей 1–2 лет – < 750 клеток/мкл, 2–5 лет – < 500, старше 5 лет – < 200).	Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМЗ) 150/750 мг/м ² /сутки или 5/25 мг/кг/сутки в 1–2 приема внутрь 3 раза в неделю.	Дапсон (дети старше 1 месяца) 2 мг/кг (max 100 мг) внутрь ежедневно или 4 мг/кг (max 200 мг) внутрь 1 раз в неделю.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> - изониазид чувствительная	Туберкулиновый тест ≥ 5 мм или появление впервые положительного теста при отсутствии лечения, или контакт с больным активным туберкулезом вне зависимости от результата туберкулинового теста.	Изониазид 10–15 мг/кг/сутки (max 300 мг) внутрь ежедневно в течение 9 месяцев, или 20–30 мг/кг/сутки (max 900 мг) внутрь 2 раза в неделю в течение 9 месяцев.	Рифампицин 10–20 мг/кг/сут (max 600 мг) внутрь ежедневно в течение 4–6 месяцев.
- изониазид устойчивая	То же; высокая вероятность инфицирования изониазид устойчивым штаммом.	Рифампицин 10–20 мг/кг/сутки (max 600 мг) внутрь ежедневно в течение 4–6 месяцев.	

1	2	3	4
- полирезистентная (к изониазиду и рифампицину)	То же; высокая вероятность инфицирования полирезистентным штаммом.	Выбор препаратов и схемы терапии в зависимости от чувствительности выделенной от пациента флоры.	
Mycobacterium avium complex	Для детей старше 6 лет при уровне лимфоцитов CD4 < 50 клеток/мкл, для детей 2–6 лет < 75 клеток/мкл, 1–2 лет < 500 клеток/мкл, младше 1 года < 750 клеток/мкл.	Кларитромицин 7,5 мг/кг (max 500 мг) внутрь 2 раза в сутки, или азитромицин 20 мг/кг (max 1200 мг) внутрь 1 раз в неделю.	Азитромицин 5 мг/кг (max 250 мг) внутрь ежедневно, для детей старше 6 лет рифабутин 300 мг внутрь ежедневно.
Toxoplasma gondii	Наличие IgG к токсоплазме и выраженная иммуносупрессия.	ТМП/СМЗ 150/750 мг/м ² в сутки в 2 приема внутрь 3 раза в неделю.	Дапсон (дети старше 1 месяца) 2 мг/кг или 15 мг/м ² (max 25 мг) внутрь ежедневно + пириметамин 1 мг/кг внутрь ежедневно + лейковорин 5 мг внутрь каждые 3 дня.
Вакциноконтролируемые инфекции	ВИЧ-инфицированные и ВИЧ-экспонированные дети.	Рутинная иммунизация по календарю.	
Грипп	Все дети ежегодно перед эпидемическим подъемом заболеваемости.	Инактивированная трехвалентная вакцина против гриппа.	При вспышке гриппа А ремантадин (амантадин) для детей 1–9 лет 5 мг/кг/сутки в 2 приема (max 150 мг в сутки) внутрь ежедневно, для детей старше 10 лет взрослая дозировка.

Продолжение табл. 8

1	2	3	4
Инвазивные бактериальные инфекции**	Гипогаммаглобулинемия при уровне IgG < 4 г/л.	Внутривенный человеческий иммуноглобулин 400 мг/кг каждые 2–4 недели.	
Cytomegalovirus**	Наличие IgG к ЦМВ и выраженная иммуносупрессия.	Ганцикловир по 30 мг/кг внутрь 3 раза в сутки.	
Cryptococcus neoformans**	Выраженная иммуносупрессия.	Флюконазол 3–6 мг/кг внутрь ежедневно.	Итраконазол по 2–5 мг/кг внутрь 1–2 раза в сутки.
Histoplasma capsulatum**	Выраженная иммуносупрессия, эндемичный регион.	Итраконазол по 2–5 мг/кг внутрь 1–2 раза в сутки.	

Примечание:

* при исключении инфицирования ВИЧ у ребенка младше 12 месяцев бисептопрофилактика у него не проводится; регламентирована (приказ МЗ РБ от 05.09.2003 г. № 147) отмена бисептопрофилактики ребенку старше 6 месяцев при условии нормального физического и психического развития, а также отсутствия у него лимфаденопатии, спленомегалии, гематологических проявлений и клинической симптоматики поражения барьерных органов (респираторная патология, поражения кожи и мочевого тракта), причем назначение бисептола в возрастной дозе рекомендуется при каждом эпизоде респираторной инфекции;

** проведение первичной профилактики в рутинной практике не показано, но в определенных клинических ситуациях может быть оправдано.

Таблица 9

**Схемы лечения и вторичной профилактики основных
оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей**

Возбудитель	Лечение и вторичная профилактика поражений	Основная схема	Альтернативная схема
1	2	3	4
Toxoplasma gondii	Лечение острого токсоплазмоза	Пириметамин начальная доза 2 мг/кг (max 50 мг) внутрь однократно в сутки 3 дня, затем 1 мг/кг (max 25 мг) внутрь однократно в сутки + сульфадiazин 25–50 мг/кг (max 1,0–1,5 г/дозу) внутрь 4 раза в день + лейковорин 10–25 мг внутрь ежедневно, продолжительность терапии – не менее 6 недель.	При непереносимости сульфониламида он заменяется на клиндамицин 5,0–7,5 мг/кг (max 600 мг/дозу) внутрь или внутривенно 4 раза в сутки, + назначаются пириметамин и лейковорин по обычной схеме.
	Лечение врожденного токсоплазмоза	Пириметамин начальная доза 2 мг/кг внутрь однократно в сутки 2 дня, затем 1 мг/кг внутрь однократно в сутки ежедневно 2–6 месяцев, затем 1 мг/кг внутрь однократно в сутки 3 раза в неделю, + лейковорин (фолиниевая кислота) 10 мг внутрь или внутримышечно с каждой дозой пириметамина, + сульфадiazин 50 мг/кг внутрь 2 раза в день, продолжительность терапии – 12 месяцев.	
	Вторичная профилактика* после перенесенного токсоплазменного энцефалита	Пириметамин 1 мг/кг или 15 мг/м ² (max 25 мг) внутрь ежедневно + сульфадiazин 85/120 мг/кг/сутки в 2–4 приема внутрь ежедневно + лейковорин 5 мг внутрь каждые 3 дня.	Клиндамицин 20–30 мг/кг ежедневно на 4 приема + пириметамин 1 мг/кг внутрь ежедневно + лейковорин 5 мг внутрь каждые 3 дня.

Продолжение табл. 9

1	2	3	4
Pneumocystis carinii	Лечение пневмоцистной пневмонии	ТМП/СМЗ (15–20)/(75–100) мг/кг внутривенно или внутрь (переход к приему внутрь после разрешения острой пневмонии) 3–4 раза в сутки, продолжительность терапии – 21 день.	При непереносимости или отсутствии эффекта от лечения ТМП/СМЗ в течение 5–7 дней возможен переход на: дапсон 2 мг/кг (max 100 мг) + ТМП 15 мг/кг внутрь ежедневно, или примахин 0,3 мг/кг внутрь (max 30 мг) + клиндамицин 10 мг/кг внутрь (max 300–450 мг) или внутривенно (max 600 мг) ежедневно, хотя данные о клинической эффективности у детей ограничены.
	Вторичная профилактика* после перенесенной пневмоцистной пневмонии	ТМП/СМЗ 150/750 мг/м ² /сутки или 5/25 мг/кг/сутки в 2 приема или однократно внутрь 3 дня в неделю.	Дапсон (дети старше 1 месяца) 2 мг/кг (max 100 мг) внутрь ежедневно или 4 мг/кг (max 200 мг) внутрь 1 раз в неделю.
Mycobacterium avium complex	Начальная терапия	Не менее 2 препаратов: кларитромицин 7,5–15 мг/кг (max 500 мг) внутрь 2 раза в сутки + этамбутол 15–25 мг/кг (max 1 г) внутрь ежедневно.	При непереносимости кларитромицина он заменяется на азитромицин 10–12 мг/кг (max 500 мг) внутрь ежедневно.
	При тяжести заболевания, диссеминации	+ рифабутин 10–20 мг/кг (max 300 мг) внутрь ежедневно.	+ амикацин 15–30 мг/кг (max 1,5 г) внутривенно в 1–2 приема, или при отсутствии альтернативы – цiproфлоксацин 20–30 мг/кг (max 1,5 г) внутривенно или внутрь однократно в сутки.
	Вторичная профилактика* после перенесенного заболевания	Кларитромицин 7,5 мг/кг (max 500 мг) внутрь 2 раза в сутки + этамбутол 15 мг/кг (max 900 мг) внутрь ежедневно с/без риабутином 5 мг/кг (max 300 мг) внутрь ежедневно.	Азитромицин 5 мг/кг (max 250 мг) внутрь ежедневно + этамбутол 15 мг/кг (max 900 мг) внутрь ежедневно с/без риабутином 5 мг/кг (max 300 мг) внутрь ежедневно.

Продолжение табл. 9

1	2	3	4
Мycobacterium tuberculosis	Лечение	<p><i>Начальная фаза терапии (8 недель):</i> изониазид 10–15 мг/кг/сутки (max 300 мг) внутрь однократно + рифампицин 10–20 мг/кг/сутки (max 600 мг) внутрь однократно + пиразинамид 20–40 мг/кг/сутки (max 2 г) внутрь однократно + этамбутол 15–20 мг/кг/сутки (max 1 г) внутрь однократно в сутки; <i>продолжение лечения при чувствительности к изониазиду:</i> <i>а) постоянный режим:</i> изониазид 10–15 мг/кг/сутки (max 300 мг) внутрь однократно + рифампицин 10–20 мг/кг/сутки (max 600 мг) внутрь однократно, <i>или б) прерывистый режим:</i> изониазид 20–30 мг/кг/сутки (max 900 мг) внутрь однократно в сутки 2–3 дня в неделю + рифампицин 10–20 мг/кг/сутки (max 600 мг) внутрь однократно в сутки 2–3 дня в неделю;</p> <p><i>продолжительность терапии:</i> при легочном туберкулезе – 9 месяцев для ВИЧ-инфицированных детей (6 месяцев для ВИЧ-негативных), при внелегочном туберкулезе – 12 месяцев.</p>	<p><i>Альтернативные препараты:</i> для рифампицина – рифабутин 10–20 мг/кг/сутки (max 300 мг) внутрь однократно в сутки ежедневно (при прерывистом режиме та же дозировка); для этамбутола – стрептомицин 20–40 мг/кг/сутки (max 1 г) внутримышечно однократно в сутки (при прерывистом режиме – 20 мг/кг/сутки); этионамид 15–20 мг/кг/сутки (max 1 г) внутрь на 2–3 приема при менингите; <i>при резистентности к изониазиду:</i> отменить изониазид, назначаются рифампицин + пиразинамид + этамбутол (этамбутол может быть заменен на этионамид или стрептомицин при чувствительности к ним); <i>при резистентности к рифампицину:</i> отменить рифампицин, назначаются изониазид + пиразинамид + этамбутол + стрептомицин на первые 2 месяца, затем прием в постоянном режиме изониазид + пиразинамид + этамбутол до завершения 12-месячного курса; <i>при полирезистентности:</i> выбор препаратов и схемы терапии в зависимости от чувствительности выделенной от пациента флоры; <i>продолжительность терапии:</i> при резистентности к одному из препаратов – 12 месяцев, при полирезистентности – 12–24 месяца.</p>

Продолжение табл. 9

1	2	3	4
Candida spp.	Орофарингеальный кандидоз	Флюконазол 3–6 мг/кг (max 400 мг) внутрь однократно в сутки 7–14 дней, или итраконазол раствор 5 мг/кг внутрь (max 200–400 мг) в 2 приема 7–14 дней, или нистатин суспензия 4–6 мл внутрь 4 раза в сутки или таблетки 200–400 тысяч ЕД 5 раз в сутки 7–14 дней.	При устойчивости к флюконазолу назначается итраконазол по указанной схеме или амфотерицин В 1 мл (раствор 100 мг/мл) внутрь 4 раза в сутки до 14 дней.
	Эзофагеальный кандидоз	Флюконазол 6 мг/кг в первые сутки, затем 3–6 мг/кг внутрь однократно (max 400 мг) не менее 14–21 дня, или итраконазол раствор 5 мг/кг внутрь (max 200–400 мг) в 1–2 приема не менее 14–21 дня.	Амфотерицин В 0,3–0,5 мг/кг внутривенно однократно в сутки не менее 7 дней.
	Прочие глубокие поражения	Амфотерицин В 0,5–1,5 мг/кг внутривенно однократно в сутки, продолжительность зависит от клинической картины – исчезновения глубоких поражений, при кандидемии – не менее 2–3 недель от последнего положительного посева.	Флюконазол 5–6 мг/кг внутривенно или внутрь 2 раза в день (max 800 мг) не менее 4 недель, или липосомальный амфотерицин В 3–5 мг/кг внутривенно однократно в сутки не менее 2–4 недель, или при тяжелых глубоких поражениях, особенно с вовлечением ЦНС – амфотерицин В по указанной схеме + флюцитозин 100–150 мг/кг внутрь в 4 приема.
	Вторичная профилактика назначается только при частых или тяжелых рецидивах	Флюконазол 3–6 мг/кг внутрь ежедневно.	При эзофагеальном кандидозе – итраконазол раствор 5 мг/кг внутрь ежедневно.

Продолжение табл. 9

1	2	3	4
Cytomegalovirus	Клинически выраженная врожденная ЦМВ-инфекция	Ганцикловир 6 мг/кг внутривенно каждые 12 часов 6 недель.	
	Диссеминированные поражения или ЦМВ-ретинит	Ганцикловир 5 мг/кг (max до 7,5 мг/кг) внутривенно каждые 12 часов 14–21 день.	Фоскарнет 60 мг/кг внутривенно каждые 8 часов 14–21 день
	Вторичная профилактика* после перенесенного ЦМВ-ретинита	Ганцикловир 5 мг/кг внутривенно ежедневно.	Фоскарнет 90–120 мг/кг внутривенно ежедневно, ганцикловир 30 мг/кг внутрь 3 раза в сут.
Herpes simplex virus	Лечение	<p><i>Неонатальное поражение ЦНС или диссеминация:</i> ацикловир 20 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 21 день;</p> <p><i>неонатальное поражение кожи, глаз и рта:</i> ацикловир 20 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 14 дней;</p> <p><i>поражение ЦНС или диссеминация у детей старше 1 года:</i> ацикловир 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 21 день;</p> <p><i>умеренный/выраженный гингивостоматит:</i> ацикловир 5–10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7–14 дней;</p> <p><i>генитальный герпес у подростков:</i> ацикловир 20 мг/кг (max 400 мг) внутрь 3 раза в сутки 7–10 дней.</p>	<p><i>При резистентности к ацикловиру:</i> фоскарнет 40 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки или 60 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки;</p> <p><i>легкий гингивостоматит:</i> ацикловир 20 мг/кг (max 400 мг) внутрь 3 раза в сутки 7–10 дней.</p>
	Вторичная профилактика назначается только при частых или тяжелых рецидивах	Ацикловир 80 мг/кг/сутки в 3–4 приема внутрь ежедневно.	

Продолжение табл. 9

1	2	3	4
Varicella zoster virus	Ветряная оспа	<i>Умеренная/выраженная иммуносупрессия, высокая лихорадка или некротические поражения:</i> ацикловир 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7 дней или до 2 суток после появления последних высыпаний; <i>легкая иммуносупрессия, легкие симптомы:</i> ацикловир 20 мг/кг (max 800 мг) внутрь 4 раза в сутки 7 дней или до 2 суток после появления последних высыпаний.	<i>При резистентности к ацикловиру:</i> фоскарнет 40–60 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7–10 дней.
	Опоясывающий лишай	<i>Выраженная иммуносупрессия, вовлечение тройничного нерва или распространенные поражения с вовлечением нескольких дерматомов:</i> ацикловир 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7–10 дней; <i>легкая иммуносупрессия, легкие симптомы:</i> ацикловир 20 мг/кг (max 800 мг) внутрь 4 раза в сутки 7–10 дней.	<i>При резистентности к ацикловиру:</i> фоскарнет 40–60 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7–10 дней.
Cryptosporidium parvum	Лечение	Нет эффективной специфической терапии, клиника купируется при восстановлении иммунитета после назначения АРТ.	Для ослабления клинической симптоматики может применяться азитромицин 10 мг/кг внутрь в первые сутки, затем 5 мг/кг (max 600 мг) внутрь ежедневно, продолжительность терапии неизвестна, важная роль отводится регидратации и нутритивной поддержке.

Продолжение табл. 9

1	2	3	4
Генерализованная сальмонеллезная инфекция (кроме брюшного тифа)	Вторичная профилактика*	ТМП/СМЗ 150/750 мг/м ² /сутки в 2 приема внутрь ежедневно в течение нескольких месяцев.	Антибиотикопрофилактика в зависимости от чувствительности.
Другие инвазивные бактериальные инфекции	Вторичная профилактика назначается только при рецидивах более 2 раз за год	ТМП/СМЗ 150/750 мг/м ² /сутки в 2 приема внутрь ежедневно или внутривенный человеческий иммуноглобулин 400 мг/кг каждые 2–4 недели.	Антибиотикопрофилактика в зависимости от чувствительности патогена.
Histoplasma capsulatum	Легкие диссеминированные поражения	Итраконазол по 4–10 мг/кг внутривенно или внутри (капсулы) 2 раза в сутки (max 600 мг/сутки) 3 дня, затем 2–5 мг/кг (max 200 мг/дозу) внутри 2 раза в сутки не менее 12–16 недель.	Флюконазол 5–6 мг/кг (max 400 мг) внутривенно или внутри 2 раза в сутки не менее 12–16 недель.
	Выраженные диссеминированные поражения	Амфотерицин В 1,0 мг/кг внутривенно однократно в сутки до стабилизации состояния (min 2–3 недели), затем итраконазол 2–5 мг/кг (max 200 мг/дозу) внутри 2 раза в сутки 3–6 месяцев.	Липосомальный амфотерицин В 3–5 мг/кг внутривенно однократно в сутки (для детей с почечной недостаточностью или токсическими реакциями, связанными с внутривенным введением стандартного амфотерицина В).
	Вторичная профилактика*	Итраконазол 2–5 мг/кг внутри ежедневно или через день.	Амфотерицин В 1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю.

Продолжение табл. 9

1	2	3	4
Cryptococcus neoformans	Изолированное поражение легких	<i>Тяжелое поражение:</i> амфотерицин В 0,7–1,5 мг/кг внутривенно однократно в сутки (возможно в сочетании с флюцитозином в течение первых 2 недель) до стабилизации состояния, затем флюконазол или итраконазол; <i>легкое поражение:</i> флюконазол 3–6 мг/кг внутрь однократно в сутки, или итраконазол раствор 2–5 мг/кг (max 400 мг) внутрь 1–2 раза в сутки.	
	Менингеальные и другие диссеминированные поражения	Первые 2 недели индукционная терапия: амфотерицин В 0,7–1,5 мг/кг внутривенно однократно в сутки + флюцитозин 25 мг/кг внутрь 4 раза в сутки. Затем поддерживающая терапия: флюконазол 5–6 мг/кг внутривенно или внутрь на 2 приема в сутки (max 800 мг/сутки) не менее 8 недель или до санации ликвора.	Возможно применение амфотерицина В в монорежиме без флюцитозина, применение липосомального амфотерицина В 3–5 мг/кг внутривенно однократно в сутки (в монорежиме или в сочетании с флюцитозином); вместо флюконазола возможно применение итраконазола 2–5 мг/кг (max 200 мг) внутрь (капсулы) 2 раза в сутки
	Вторичная профилактика*	Флюконазол 3–6 мг/кг внутрь ежедневно	Амфотерицин В 0,5–1,0 мг/кг 1–3 раза в неделю внутривенно, или итраконазол по 2–5 мг/кг внутрь 1–2 раза в сутки.

Примечание:

* проведение вторичной профилактики настоятельно рекомендовано как стандарт ведения пациента.

Единых рекомендаций по прекращению первичной и вторичной профилактики оппортунистических инфекций у детей нет. Следует помнить, что схема профилактики может быть отменена только у ребенка, получающего эффективную АРТ, при условии достижения стабильного (регистрируемого на протяжении по крайней мере 6 месяцев) повышения уровня лимфоцитов CD4 > 15 % от возрастной нормы, а также при отсутствии у ребенка клинико-лабораторных проявлений данной оппортунистической инфекции.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Классификации ВИЧ-инфекции у детей

В современных классификациях ВИЧ-инфекции используют сочетанную оценку клинического симптомокомплекса и иммунного статуса, помимо этого рекомендуется определение вирусной нагрузки. Именно эти три показателя характеризуют стадию инфекции и прогноз, тем самым определяют показания к назначению АРТ.

В Беларуси в настоящее время регламентированы (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.09.2003 г. № 147) две системы формулировки диагноза стадии ВИЧ-инфекции у детей – классификация CDC 1994 года (табл. 10) и классификация ВОЗ 1994 года (см. ниже).

Данный протокол содержит рекомендации по лечению, основанные на клинической классификации ВИЧ-инфекции у детей, разработанной экспертами ВОЗ в 2002 году (табл. 13), при этом определение уровня иммуносупрессии проводится аналогично классификации CDC (табл. 11).

Классификации ВИЧ/СПИДа пересматриваются постоянно, и в 2004 году ВОЗ был предложен вариант классификации, адаптированный для стран с ограниченными ресурсами со значительным акцентом на клиническую диагностику стадии ВИЧ-инфекции (табл. 14). В протоколе приведены определения клинических ситуаций, обозначенных в данной классификации (табл. 17).

1) Классификация ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет [CDC, 1994 г.]

Классификация ВИЧ-инфекции у детей, предложенная CDC в 1994 году, оценивает клинический симптомокомплекс (клиническая категория) и выраженность иммунодефицита исходя из уровня снижения CD4 Т-клеток (иммунологическая категория).

Таблица 10
Классификация ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет [CDC, 1994 г.]

		клинические категории			
		N	A	B	C
Иммунологические категории	1	1N	1A	1B	1C*
	2	2N	2A	2B	2C*
	3	3N*	3A*	3B*	3C*

* соответствует стадии СПИДа.

Иммунологическая категория оценивается исходя из уровня снижения CD4 Т-лимфоцитов по отношению к возрастной норме.

Таблица 11
Выраженность иммунной супрессии при ВИЧ-инфекции по классификации CDC 1994 г.

Выраженность иммунной супрессии (иммунологические категории)	Лимфоциты CD4, клеток/мкл			
	% от числа лимфоцитов	абсолютное число		
		до 1 года	1–5 лет	6–12 лет и взрослые
Нет иммуносупрессии (1)	≥ 25 %	≥ 1500	≥ 1000	≥ 500
Умеренная иммуносупрессия (2)	25–15 %	1500–750	1000–500	500–200
Выраженная иммуносупрессия (3)	< 15 %	< 750	< 500	< 200

Рекомендуют определять не только абсолютное число CD4, но также и их долю от общего числа лимфоцитов, поскольку у детей в норме число CD4 постепенно снижается и примерно к 8 годам становится таким же, как у взрослых. Долю CD4 эти возрастные изменения затрагивают в меньшей мере.

Клинические категории отражают наличие клиники иммуносупрессии.

Таблица 12

Клинические категории при ВИЧ-инфекции по классификации CDC 1994 г.

Категория N (нет симптомов)
<i>Отсутствие клиники или симптомы, вызванные непосредственно ВИЧ, или только 1 критерий из категории А.</i>
Категория А (легкая симптоматика)
<p style="text-align: center;"><i>Наличие 2 и более нижеследующих симптомов, но отсутствие симптомов категорий В и С:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – лимфаденопатия (л/узлы > 0,5 см в диаметре 2-х и более анатомических групп); – гепатомегалия; – спленомегалия; – неспецифический дерматит; – хронический ВИЧ-паротит¹; – рецидивирующие или постоянно персистирующие инфекции верхних дыхательных путей, синуситы и средние отиты.
Категория В (умеренная симптоматика)
<p style="text-align: center;"><i>Наличие связанной с ВИЧ-инфекцией клинической симптоматики, не входящей в категории А и С. Ниже приведен примерный (но не исчерпывающий) список примеров такой симптоматики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – анемия (< 80 г/л), нейтропения (< 1,0 x 10⁹/л), тромбоцитопения (< 100 x 10⁹/л), персистирующие более 30 дней; – бактериальный менингит, пневмония или сепсис (хотя бы 1 эпизод); – кандидоз орофарингеальный длительностью более 2 месяцев (у ребенка старше 6 месяцев); – кардиомиопатия; – ЦМВ-инфекция (у ребенка старше 1 месяца); – диарея рецидивирующая или хроническая; – гепатит неспецифический; – герпетический (ВПГ 1 или 2) стоматит рецидивирующий (более 2 эпизодов в год); – герпетические (ВПГ 1 или 2) бронхиты, пневмонии, эзофагиты у детей старше 1 месяца; – опоясывающий лишай (ВПГ 3) более 2 раз в год или захватывающий 2 и более дерматома или диссеминированная или осложненная ветряная оспа; – лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)² или гиперплазия прикорневых лимфоузлов; – нефропатия неспецифическая; – токсоплазмоз у ребенка старше 1 месяца, диссеминированный или осложненный; – лихорадка персистирующая более 1 месяца; – нокардиоз оппортунистический³; – лейкомиосаркома⁴.

Категория С (тяжелая симптоматика)
<p style="text-align: center;"><i>Наличие СПИД-ассоциируемых заболеваний (исключая ЛИП):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – серьезные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие, как минимум 2 раза за двухлетний период, подтвержденные выделением возбудителя из гемокультуры, в виде сепсиса, пневмонии, менингита, остеомиелита, абсцессов различных органов и полостей, исключая отит, поверхностные кожно-слизистые абсцессы и катетер-ассоциированные инфекции; – кандидоз глубокий (пищевода, бронхов, трахеи, легких); – криптококкоз внелегочный (как правило, менингит); – криптоспоридиоз или изоспороз с диареей более 1 месяца; – ЦМВ-инфекция у ребенка старше 1 месяца (исключая изолированные поражения печени, легких и лимфоузлов); – энцефалопатии: наличие прогрессирующих симптомов более 2 месяцев при отсутствии других заболеваний кроме ВИЧ-инфекции: <ul style="list-style-type: none"> а) задержка развития мозга, нарушение интеллекта, подтвержденное нейрофизиологическим тестами, или приобретенная микроцефалия, атрофия мозга, подтвержденная КТ или МРТ, у ребенка старше 2 лет; б) приобретенные моторные нарушения (2 и более): парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушение походки; – герпетические (ВПГ 1 или 2) инфекции: кожно-слизистые язвы, персистирующие более 1 месяца, или бронхиты, пневмонии, эзофагиты (у детей старше 1 месяца); – туберкулез или атипичный микобактериоз диссеминированный или висцеральный; – диссеминированный гистоплазмоз; – пневмоцистная пневмония; – сальмонеллезная бактериемия (исключая <i>S. typhi</i>) рецидивирующая; – токсоплазмозный энцефалит у ребенка старше 1 месяца; – wasting-синдром (стойкая потеря массы > 10 % вследствие хронической диареи (стул не менее 3 раз в сутки длительностью не менее 1 месяца у детей старше 5 лет) и документированной лихорадки более 1 месяца постоянной или интермиттирующей) при отсутствии заболеваний, сходных с ВИЧ-инфекцией и объясняющих перечисленные симптомы; – опухоли ВИЧ-ассоциируемые (саркома Капоши, злокачественные лимфомы: в первую очередь, первичная лимфома головного мозга, а также В-клеточная лимфома и лимфома Беркитта)⁵; – кокцидиоидомикоз диссеминированный³; – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Примечание:

¹ включая ЦМВ-паротит;

² единственное СПИД-ассоциируемое заболевание, отнесенное к группе В;

³ для Беларуси нехарактерны;

⁴ встречается при ВИЧ-инфекции практически только у детей;

⁵ у детей встречаются редко.

Таким образом, клиническая категория А включает как правило конституциональные, неспецифические симптомы, клиническая категория В приблизительно соответствует стадии пре-СПИДа, а клиническая категория С включает уже СПИД-индикаторные заболевания. Перечень СПИД-индикаторных заболеваний постоянно расширяется, пополняясь новыми нозологическими формами, включаемыми экспертами ВОЗ в существующие ранее перечни.

Следует отметить, что выраженность клинической симптоматики и иммунологической супрессии не всегда имеют строгую корреляцию, так например возможно наличие выраженной иммуносупрессии при отсутствии клиники, и наоборот – даже клиническая стадия С может сопровождаться отсутствием или умеренной иммуносупрессией.

В диагнозе после обозначения классификационного кода категорий в скобках расшифровывается точное значение уровня CD4 и дата его определения, отражается весь спектр патологии, на основании наличия которой была присвоена данная клиническая категория.

Ребенок, рожденный ВИЧ-инфицированной матерью, с неуточненным инфекционным статусом (ВИЧ-экспонированный) имеет приставку Е перед соответствующим классификационным кодом.

Однажды полученный классификационный код не может быть изменен в сторону уменьшения, даже невзирая на улучшение клинического или иммунологического статуса в результате проводимой АРТ.

2) Классификация ВИЧ-инфекции у детей [ВОЗ, 1994 г.]

При невозможности определить степень иммуносупрессии (количество CD4) в Беларуси использовалась классификация ВИЧ-инфекции, предложенная ВОЗ в 1994 г., которая основана на клинических проявлениях и включает следующие стадии:

- инкубационный период;
- острая ВИЧ-инфекция;
- асимптомная или латентная стадия;
- персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ);
- пре-СПИД или СПИД-ассоциированный комплекс (СПИД-АК);
- СПИД.

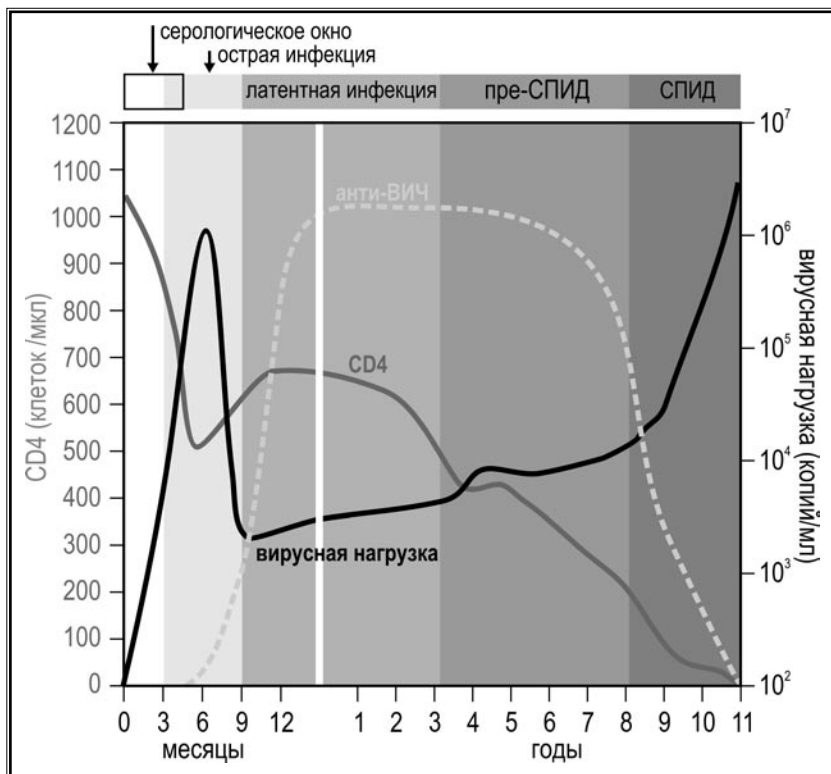


Рис. 1. Стадийность течения ВИЧ-инфекции согласно классификации ВОЗ 1994 г.

3) Классификация ВИЧ-инфекции у детей [ВОЗ, 2002 г.]

В 2002 г. ВОЗ предложила использование расширенной клинической классификации ВИЧ-инфекции у детей, на которой основаны рекомендации по показаниям к лечению, приведенные в данном протоколе.

Таблица 13

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей [ВОЗ, 2002 г.]

I клиническая стадия
1. Бессимптомное течение 2. Генерализованная лимфаденопатия
II клиническая стадия
3. Необъяснимая хроническая диарея 4. Тяжелый персистирующий или рецидивирующий кандидоз после неонатального периода 5. Потеря веса или отставание в физическом развитии 6. Постоянная лихорадка 7. Тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции
III клиническая стадия
8. Оппортунистические инфекции – СПИД: <ul style="list-style-type: none"> • кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких; • диссеминированный кокцидиоидоз (вне легких, прикорневых и шейных л/узлов); • внелегочный криптококкоз; • криптоспоридиоз или изоспориаз с диареей, продолжающейся дольше месяца; • цитомегаловирусная инфекция у ребенка старше 1 месяца (вне печени, селезенки и лимфатических узлов); • инфекция, вызванная вирусом простого герпеса: герпетические язвы кожи и слизистых, не заживающие в течение месяца, или герпетические бронхит, пневмония, эзофагит любой продолжительности у ребенка старше 1 месяца; • диссеминированный гистоплазмоз (вне легких, прикорневых и шейных л/узлов); • диссеминированный или внелегочный туберкулез, вызванный <i>Mycobacterium tuberculosis</i>; • диссеминированная микобактериальная инфекция, вызванная <i>Mycobacterium spp</i>, кроме <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (вне легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов); • диссеминированная инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> или <i>Mycobacterium kansasii</i> (вне легких, кожи, прикорневых и шейных л/узлов); • пневмоцистная пневмония (<i>Pneumocystis carinii</i>); • церебральный токсоплазмоз у ребенка старше 1 месяца.

9. Выраженная задержка физического развития. В отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным симптомам, наблюдаются:

а) упорная потеря веса на $> 10\%$ исходного,
ИЛИ

б) снижение кривой «вес/возраст» с пересечением по крайней мере двух процентилей (например, 95-го, 75-го, 50-го, 25-го, 5-го процентилей) диаграммы у ребенка 1 года и старше,
ИЛИ

в) сохранение в течение 30 дней и более кривой «вес/рост» на уровне 5-го процентиля,

И

а) хроническая диарея

(т. е. жидкий стул не реже 2 раз в сутки в течение 30 дней и более),

ИЛИ

б) постоянная или периодическая лихорадка в течение 30 дней и более (по данным регулярных измерений температуры тела)

10. Прогрессирующая энцефалопатия. В отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным проявлениям, в течение 2 и более месяцев наблюдается и прогрессирует по крайней мере один из следующих симптомов:

а) задержка психомоторного развития или утрата ранее приобретенных навыков, умственная отсталость (по стандартным шкалам оценки развития или нейропсихологическим тестам);

б) задержка развития головного мозга, приобретенная микроцефалия (по данным измерений окружности головы) или атрофия коры головного мозга (по данным КТ или МРТ, которые показаны детям младше 2 лет);

в) приобретенное симметричное двигательное расстройство, проявляющееся по крайней мере 2 из следующих нарушений: парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушения походки.

11. Злокачественные новообразования:

- саркома Капоши;
- первичная лимфома ЦНС;
- лимфома Беркитта (лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами),
или
диффузная В-крупноклеточная лимфома
(иммунобластная, диффузная гистиоцитарная),
или
лимфома неизвестного иммунологического фенотипа

12. Рецидивирующая септицемия

4) Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет [ВОЗ, 2004 г.]

Классификация ВИЧ-инфекции у детей, предложенная ВОЗ в 2004 г., делает значительный акцент на клиническую диагностику стадии ВИЧ-инфекции, более тонко градирует степень иммуносупрессии, а также обосновывает возможность более раннего начала АРТ у детей.

Таблица 14

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет [ВОЗ, 2004 г.]

Стадия 1
<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие симптоматики; • персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ); • гепатоспленомегалия.
Стадия 2
<ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, оторрея, синусит, 2 или более эпизода за период 6 месяцев); • папулезная сыпь с зудом; • опоясывающий лишай (1 или более эпизодов за период 6 месяцев); • рецидивирующие эрозивные поражения слизистой ротовой полости (2 или более эпизода за период 6 месяцев); • линейная эритема десен (ЛЭД); • ангулярный хейлит; • увеличение околоушных слюнных желез; • себорейный дерматит; • распространенные кожные поражения, вызванные вирусом папилломы человека или контагиозным моллюском (более чем 5 % поверхности тела или с обезображиванием); • грибковые поражения ногтей.
Стадия 3
<ul style="list-style-type: none"> • необъяснимая умеренно выраженная недостаточность питания (мальнутриция), при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение; • необъяснимая сохраняющаяся диарея (более 14 дней); • необъяснимая сохраняющаяся лихорадка (интермиттирующая или постоянная, более 1 месяца); • кандидоз ротовой полости (у ребенка в возрасте старше 1 месяца); • волосатая лейкоплакия ротовой полости; • легочной туберкулез; • тяжелая рецидивирующая предположительно бактериальная пневмония (2 или более эпизода за период 6 месяцев);

стадия 3 (продолжение)
<ul style="list-style-type: none"> • острый некротический эрозивный гингивит и/или периодонтит; • лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП), необъяснимая анемия (менее 80 г/л), нейтропения (менее $1 \cdot 10^9$/л), или тромбоцитопения (менее $30 \cdot 10^9$/л), сохраняющиеся более 1 месяца; • хроническое связанное с ВИЧ поражение легких, включая бронхоэктазы; • связанная с ВИЧ кардиомиопатия или связанная с ВИЧ нефропатия.
Стадия 4
<p>Состояния, предварительный диагноз которых может быть выставлен на основании клинической симптоматики или простых исследований:</p> <ul style="list-style-type: none"> • необъяснимое тяжелое истощение или тяжелая недостаточность питания (мальнутриция), при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение; • пневмоцистная пневмония; • рецидивирующие тяжелые предположительно бактериальные инфекции (2 или более эпизода в течение 1 года), например, сепсис, менингит, эмпиема, пиомиозит, инфекции костей и суставов, но исключая пневмонию; • хроническая ВПГ-инфекция губ, полости рта, кожи (длительностью более 1 месяца); • внелегочный туберкулез; • саркома Капоши; • кандидозный эзофагит; • токсоплазмоз ЦНС; • ВИЧ-энцефалопатия. <p style="text-align: center;">Состояния, при которых постановка диагноза требует подтверждающих исследований:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЦМВ-инфекция в виде ретинита или органических поражений, исключая поражение печени, селезенки и лимфатических узлов (возникшая у ребенка в возрасте старше 1 месяца); • криптококковый менингит или другие внелегочные поражения; • диссеминированные эндемичные микозы, например, внелегочные гистоплазмоз, кокцидиомикоз, пенициллиноз; • криптоспоридиоз (с диареей более 1 месяца); • изоспороз (с диареей более 1 месяца); • диссеминированные микобактериозы, исключая туберкулез; • кандидоз трахеи, бронхов или легких; • приобретенный связанный с ВИЧ пузырнопрямокишечный свищ; • неходжкинская лимфома головного мозга или В-клеточная; • прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Продолжение табл. 14

Стадия на фоне проводимой АРТ
Определяется стадия (от 1 до 4) в соответствии с вышеперечисленными критериями.
Предположительный диагноз стадии 4 у детей младше 18 месяцев, у которых нет возможности подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции вирусологически
<ul style="list-style-type: none"> • наличие 2 из следующих симптомов: кандидоз полости рта, ± тяжелая пневмония, ± тяжелая недостаточность питания, ± тяжелая генерализованная бактериальная инфекция; • определение уровня CD4 лимфоцитов менее 24 %; • на возможность развития стадии 4 у ребенка косвенно указывают наличие стадии СПИДа у матери или смерть матери; • серопозитивного в ИФА ребенка младше 18 месяцев, у которого установлен предположительный диагноз стадии 4, следует при появлении возможности обследовать вирусологически.

Таблица 15

Иммунологические категории при ВИЧ-инфекции у детей [ВОЗ, 2004 г.]

Иммунный статус	Возраст	
	младше 12 месяцев	13 месяцев и старше
Отсутствие значимой иммуносупрессии	≥ 30 %	≥ 25 %
Легкая иммуносупрессия	< 25–29 %	20–24 %
Умеренная («продвинутая») иммуносупрессия	20–24 %	15–19 %
Выраженная иммуносупрессия	< 20 %	< 15 %

Показаниями для начала АРТ у ВИЧ-инфицированных детей, оцениваемыми на основании клинической классификации ВОЗ 2004 года, являются:

- наличие клинической стадии 4 – немедленное начало АРТ;
- наличие предположительного диагноза стадии 4 у детей младше 18 месяцев, у которых нет возможности подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции вирусологически, – немедленное начало АРТ;
- наличие клинической стадии 3 – показание к АРТ, вместе с тем для решения вопроса о срочности начала АРТ принимают во внимание количество CD4 лимфоцитов и возраст пациента.

Приложение 2.

Особенности ВИЧ-инфекции у детей и критерии определения клинических ситуаций

У части ВИЧ-инфицированных детей с перинатальным инфицированием клинические проявления возникают рано, заболевание прогрессирует быстро – уже на первом году жизни. У другой части ВИЧ-инфицированных детей манифестация наступает позже, симптомы СПИДа не регистрируются до школьного или даже подросткового возраста. Особенности клиники ВИЧ-инфекции у детей приведены в табл. 16, критерии диагностики проявлений ВИЧ-инфекции у детей, обозначенных в клинической классификации ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет [ВОЗ, 2004 г.] – в табл. 17.

Таблица 16

Особенности клиники ВИЧ-инфекции у детей

Проявление	Пояснение
ВИЧ-эмбриофетопатии	При трансплацентарном заражении ВИЧ в ранние сроки беременности у плода может развиваться задержка внутриутробного развития по диспластическому типу, микроцефалия, дисплазия лица: выступающие лобные бугры, короткий нос с уплощенным корнем, косоглазие, экзофтальм, гипертелоризм, голубые склеры, хорошо выражена треугольная выемка на верхней губе, полные губы. Этот симптомокомплекс называется ВИЧ-эмбриофетопатия. Специфичность ВИЧ-эмбриофетопатии сомнительна, так как на плод ВИЧ-инфицированных женщин вредное влияние очень часто оказывают и другие факторы (наркотики, алкоголь, другие перинатальные инфекции, различные заболевания и др.).
Особенности неонатального периода при внутриутробном заражении	При внутриутробном заражении дети часто рождаются недоношенными и/или с задержкой внутриутробного развития, с различными неврологическими и метаболическими нарушениями (метаболический ацидоз, гипогликемия). В период новорожденности характерны дыхательные расстройства, приступы апноэ, гематологические нарушения, ДВС-синдром.
Другие внутриутробные инфекции	У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, могут также наблюдаться другие заболевания, заражение которыми произошло в перинатальный период: сифилис, гепатиты В, С, герпес-инфекция, цитомегаловирусная инфекция и др.

Проявление	Пояснение
Бактериальные инфекции	<p>Клинической особенностью ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста является высокая частота тяжелых бактериальных инфекций. Бактериальные инфекции с тяжелым хроническим или рецидивирующим течением у детей отнесены к СПИД-индикаторным заболеваниям.</p> <p>Это обусловлено тем, что у детей в отличие от взрослых страдают не только Т-клеточные, но и В-клеточные звенья иммунитета, причем В-лимфоциты поражаются на ранней стадии болезни.</p> <p>Бактериальные инфекции вызываются <i>Streptococcus pneumoniae</i>, некоторыми видами <i>Salmonella</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Haemophilus influenzae</i> типа b, <i>Pseudomonas</i>, <i>E. coli</i>.</p> <p>Наиболее часто у детей отмечаются гнойный отит, менингит, пневмония с абсцедированием и вовлечением плевры, гнойные поражения кожи при сопутствующей экземе, бактериальные поражения суставов, костей, неоднократные эпизоды бактериального сепсиса. Для дифференциального диагноза и проведения рациональной этиотропной терапии целесообразны бактериологические исследования (посев и микроскопия отделяемого из очага – гной, мокрота).</p>
Опportunистические инфекции	<p>Опportunистические инфекции у детей встречаются реже, чем у взрослых; они более характерны для поздней стадии заболевания.</p>
Туберкулез	<p>У детей наиболее часто встречается внелегочный туберкулез (чаще всего туберкулез внутригрудных лимфоузлов). При туберкулезе легких результат микроскопии мазка мокроты обычно отрицательный. Как и у взрослых, клиническое течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей зависит от стадии ВИЧ-инфекции.</p> <p>У детей на ранней стадии ВИЧ-инфекции, когда функция иммунной системы сохранена, туберкулез протекает так же, как и у детей, не инфицированных ВИЧ. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и снижения иммунитета повышается риск развития диссеминированных форм туберкулеза; развиваются туберкулезный менингит, милиарный туберкулез и генерализованный туберкулезный лимфаденит.</p> <p>Возможности диагностики туберкулеза у детей, и в особенности у ВИЧ-инфицированных, ограничены. В отсутствие доступа к современным диагностическим методам туберкулез у детей диагностируется на основании результатов тщательного физического исследования и оценки динамики физического развития, изменений на рентгенограммах грудной клетки, результатов туберкулиновых проб и семейного анамнеза по туберкулезу.</p>

Проявление	Пояснение
Пневмоцистная пневмония	Наиболее часто у детей первого года жизни с вертикальной трансмиссией ВИЧ обнаруживается пневмоцистная инфекция. Пик заболевания пневмоцистной пневмонией – возраст 3–6 месяцев, летальность при этом достигает 40–70 %.
Кандидозная инфекция	Второе место среди оппортунистических инфекций занимают кандидозы слизистых оболочек ротовой полости, глотки, пищевода, генерализованные формы.
Лимфоидная интерстициальная пневмония и пульмонарная лимфоидная гиперплазия (ЛИП/ПЛГ)	Специфичными для ВИЧ-инфекции у детей являются ЛИП/ПЛГ. С помощью гистопатологических и иммуноцитохимических исследований установлено, что составными элементами мононуклеарного интерстициального инфильтрата являются иммунобласты, плазматические клетки, гистиоциты и CD8 лимфоциты. Одним из кофакторов развития заболевания считают вирус Эпштейна – Барр. ЛИП/ПЛГ диагностируется в возрасте старше 1 года, в среднем – в 2,5–3 года. Развитие ЛИП/ПЛГ чаще происходит постепенно, наблюдается кашель, тахипноэ, аскультативные изменения, а также выражены лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, увеличение слюнных желез. При ЛИП/ПЛГ на рентгенограмме грудной клетки, как правило, можно обнаружить симметричное двустороннее расположение ретикулоно-дулярных интерстициальных инфильтратов, иногда в сочетании с увеличением прикорневых легочных лимфоузлов. Клиническое течение ЛИП/ПЛГ весьма вариабельно. Возможны случаи спонтанной ремиссии. Обострение симптомов ЛИП/ПЛГ может наблюдаться при интеркуррентных респираторных заболеваниях. При особо тяжелом течении ЛИП/ПЛГ прогрессируют симптомы хронической гипоксии.
Другие инфекции	У детей при перинатальной трансмиссии ВИЧ могут наблюдаться цитомегаловирусная, герпетическая и токсоплазменная, криптококковая инфекции, туберкулез, гистоплазмоз. Характерны также повторные респираторные заболевания, гепатиты.
Поражение органов и систем	
Изменения на коже и слизистых оболочках	Частыми дерматологическими изменениями при ВИЧ-инфекции у детей являются грибковые, бактериальные и вирусные поражения кожи, себорейные дерматиты, васкулиты, пятнисто-папулезная сыпь. Поражение слизистых оболочек может быть грибковой этиологии, нередко наблюдается афтозный стоматит.

Проявление	Пояснение
Паротит	У 20 % детей отмечаются припухлость околоушных желез. Рецидивирующие паротиты часто сочетаются с лимфаденопатией и ЛИП.
Поражение сердца и почек	Для ВИЧ-инфекции у детей характерны кардиомиопатия (аритмия, сердечная недостаточность), нефропатия (протеинурия, нефротический синдром, почечная недостаточность).
Поражение ЦНС	<p>Более чем у половины детей наблюдается отставание в психофизическом развитии.</p> <p>Поражение ЦНС у детей связано с непосредственным воздействием ВИЧ на мозг. Из спинномозговой жидкости возможно выделение культуры ВИЧ.</p> <p>Патоморфологическими изменениями в мозге при ВИЧ-инфекции у детей являются воспалительные изменения, реактивный глиоз, дегенеративные изменения белого вещества. Предполагают, что активация моноцитов, макрофагов и их дериватов ВИЧ приводит к повышенной продукции определенных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, которые способствуют развитию наблюдаемых пато-морфологических изменений.</p> <p>Повышение в сыворотке концентрации а-ФНО (фактора некроза опухолей-а) часто ассоциируется с прогрессирующей энцефалопатией у ВИЧ-инфицированных детей.</p> <p>Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции у детей также может быть связано с оппортунистическими инфекциями (токсоплазмоз, герпес, цитомегалия и др.), осложнениями геморрагического синдрома или гипоксии.</p> <p>У большинства детей с перинатальной трансмиссией ВИЧ неврологическая симптоматика развивается в период от 2 месяцев до 2 лет.</p>
Wasting-синдром	<p>При отсутствии тяжелых заболеваний, сходных с ВИЧ-инфекцией, wasting-синдром объединяет следующие симптомы:</p> <p>а) стойкую потерю массы тела, более 10% от должной;</p> <p>б) хроническую диарею (не менее 2-кратный жидкий стул в течение 30 дней);</p> <p>в) документированную лихорадку (более 30 дней), интермиттирующую или постоянную.</p>
Опухолевые процессы	<p>Опухолевые процессы у ВИЧ-инфицированных детей возникают редко.</p> <p>У детей старшего возраста могут наблюдаться В-клеточные лимфомы (типа Беркитта), крайне редко – саркома Капоши.</p>
Изменения в анализе крови	Анемия (менее 80 г/л), нейтропения (менее $1 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9$ /л) в течение > 30 дней.

Проявление	Пояснение
Течение ВИЧ-инфекции у детей	<p>Латентный период при перинатальном инфицировании бывает коротким.</p> <p>Первые признаки болезни у большинства детей проявляются в 3–9 месяцев. На ранних этапах заболевания для детей характерны медленные темпы физического развития, плохая прибавка массы тела и роста, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.</p> <p>При перинатальном заражении ВИЧ-инфекцией у 14–25 % детей клиника СПИДа начинается остро на первом году жизни с повышения температуры тела, увеличения лимфоузлов, гепатоспленомегалии, диареи, пятнисто-папулезных высыпаний на коже, геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией, поражения легких, неврологической симптоматики, судорог.</p> <p>В среднем до 4 лет у 54 % инфицированных детей диагностируется СПИД. При вертикальной трансмиссии дети умирают в течение нескольких месяцев после клинической манифестации заболевания. Тем не менее, у ряда детей клинические проявления СПИДа развиваются медленно в течение нескольких лет. У некоторых инфицированных детей симптомы болезни не наблюдаются в течение 8–10 лет.</p>

Таблица 17

Критерии определения клинических ситуаций, обозначенных в клинической классификации ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет [ВОЗ, 2004 г.]

Клиническая ситуация	Критерии определения	
	Клинические критерии	Дополнительные обследования для подтверждения диагноза
1	2	3
Стадия 1		
Отсутствие симптоматики	Отсутствие симптоматики в анамнезе и при обследовании.	Не требуются.
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ)	Увеличение лимфоузлов > 1 см в диаметре в ≥ 2-х анатомических группах, в отсутствие видимых причин поражения.	Не требуются (при гистологии наблюдается гиперплазия герминативных центров, структура лимфоузлов сохранена).
Гепатоспленомегалия	Необъяснимое увеличение печени или селезенки, определяемое пальпаторно.	Не требуются (возможно подтверждение при УЗИ или рентгенологическом исследовании).

Продолжение табл. 17

1	2	3
Стадия 2		
Папулезная сыпь с зудом	Сохраняющаяся папулезная или с везикулярными элементами сыпь с зудом, при исключении чесотки.	Не требуются.
Себорейный дерматит	Кожа с чешуйчатым шелушением и зудом, наиболее часто в области головы и лица, верхней части туловища и промежности; достаточно часто встречается в том числе у детей без ВИЧ-инфекции	Не требуются.
Грибковые поражения ногтей	Грибковые паронихии (болезненность, покраснение и отек ногтевого ложа) или онихолизис (болезненное отторжение ногтя от ногтевого ложа); онихомикозы проксимальной части ногтя при отсутствии иммунодефицита редки; грибковые поражения достаточно часто встречаются в том числе у детей без ВИЧ-инфекции.	Культура ногтевого соскоба.
Ангулярный хейлит	Трещины на коже губ в углах рта, возможно с депигментацией, обычно хорошо отвечающие на противогрибковое лечение, но возможны рецидивы; достаточно часто встречается при дефиците витаминов группы В.	Не требуются.
Линейная эритема десен (ЛЭД)	Эритематозные полоски по контуру свободного края десны, могут сопровождаться самопроизвольной кровоточивостью; нетипичны для детей без ВИЧ-инфекции.	Не требуются.
Распространенные кожные поражения, вызванные вирусом папилломы человека (более чем 5 % поверхности тела или с обезображиванием)	Характерные поражения на коже: наросты, небольшие мясистые с неровной поверхностью выпячивания, часто грубые, на ступнях плоские; достаточно часто встречается в том числе у детей без ВИЧ-инфекции.	Не требуются.

Продолжение табл. 17

1	2	3
Распространенные кожные поражения, вызванные контактно-вирусным моллюском (более чем 5 % поверхности тела или с обезображиванием)	Характерные поражения на коже: небольшие жемчужные или розовые ровные или с пупковидным вдавлением наросты, могут быть воспалены и с покраснением; достаточно часто встречается в том числе у детей без ВИЧ-инфекции.	Не требуются.
Рецидивирующие эрозивные поражения слизистой ротовой полости (2 или более эпизода за период 6 месяцев)	Афтозные элементы, обычно с ободком воспаления и желто-серым налетом, могут быть крупные или небольшие или герпетиформные эрозивные поражения.	Не требуются.
Увеличение околоушных слюнных желез	Бессимптомное двухстороннее увеличение слюнных желез может спонтанно возникать и исчезать, необходимо исключение прочих причин поражения, обычно безболезненно; нетипичны для детей без ВИЧ-инфекции.	Не требуются.
Опоясывающий лишай (1 или более эпизодов за период 6 месяцев)	Болезненная сыпь обычно в виде наполненных жидкостью везикул, расположенных по ходу нерва, возможно на эритематозном или геморрагическом фоне, везикулы могут быть крупными и сливными; наличие тяжелого персистирующего опоясывающего лишая может свидетельствовать о прогрессировании ВИЧ-инфекции.	Детекция вируса в мазках-отпечатках из везикул.
Рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, оторрея, синусит, 2 или более эпизода за период 6 месяцев)	Соответствующие симптомокомплексы, например, лихорадка с односторонними болями в области лица и отделяемым из носа (синусит), или болезненная отчетная барабанная перепонка (средний отит), или кашель с гнойной мокротой (бронхит), или боли в горле (фарингит), или лающий кашель с явлениями стеноза с втяжениями межреберных промежутков (ларингит), или персистирующее или периодически появляющееся отделяемое из уха (оторрея).	Не требуются, но возможны лабораторные обследования.

Продолжение табл. 17

1	2	3
	Стадия 3	
Необъяснимая умеренно выраженная недостаточность питания (мальнуртиция), при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение	Установленное, но необъяснимое наличие очень низкой массы тела для данного возраста, или потеря массы тела, или замедление роста при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение мальнуртиции.	Документированное снижение массы тела или нарушение прибавки массы тела на фоне проведения стандартной терапии при отсутствии других причин снижения массы тела, выявленных при обследовании.
Необъяснимая сохраняющаяся диарея (более 14 дней)	Необъяснимая сохраняющаяся диарея (наличие разжиженного или частого 3 и более раз в сутки стула) при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение.	Не требуются; стул при осмотре неоформленный, при микроскопии и посеве кала патогенных возбудителей нет.
Необъяснимая сохраняющаяся лихорадка (интермиттирующая или постоянная, более 1 месяца)	Наличие лихорадки или ночных потов в течение более чем 1 месяца, интермиттирующих или постоянных, при отсутствии адекватного ответа на стандартное антибактериальное лечение и при отсутствии определяемых локальных очагов инфекции, а также при исключении малярии в эндемичных регионах.	Не требуются; определяется лихорадка $> 37,5$ °C при трех и более осмотрах, причем взятые в это время посевы крови на стерильность отрицательные, данные рутинных обследований без нарушений, рентгенография органов грудной клетки без изменений, отсутствие других определяемых локальных очагов инфекции, а также при отрицательных результатах мазка крови на малярию.
Волосатая лейкоплакия ротовой полости	Очаги наложений в виде скопления нитей на боковых поверхностях языка, обычно двусторонние, не снимаются шпателем.	Не требуются.

Продолжение табл. 17

1	2	3
Кандидоз ротовой полости (у ребенка в возрасте старше 1 месяца)	Сохраняющиеся мягкие творожистые налеты белого или желтоватого цвета на гиперемированной или нормального цвета слизистой, легко отделяемые (в том числе самопроизвольно с формированием псевдомембранозных поражений) или гиперемированные области на языке, небе или деснах вдоль прилегающего к зубам края, болезненные или чувствительные (эритематозная форма), хороший ответ на противогрибковую терапию; при наличии орофарингеальных поражений следует исключить возможность распространения процесса на пищевод (что свидетельствует о стадии 4).	Микроскопия или посев мазка со слизистой.
Легочный туберкулез	Неспецифические симптомы как напостоянная лихорадка, анорексия, потеря веса, у старших детей – продуктивный кашель мокрота с прожилками крови, лихорадка ночные поты, слабость и потеря веса, в сочетании с наличием ответа на противотуберкулезное лечение, проводимое в течении одного месяца; необходима консультация фтизиатра; туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции, при уровне CD4 < 20 % у детей первых 18 месяцев жизни или < 15 % у детей старше 18 месяцев следует предполагать клиническую стадию 4.	Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки + выявление туберкулезной палочки в мазке или посевах мокроты, или в полученном при биопсии материале.
Тяжелая рецидивирующая предположительно бактериальная пневмония (2 или более эпизода за период 6 месяцев)	Кашель с одышкой, втяжением податливых мест грудной клетки, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, раздуванием крыльев носа, хрипами, иногда в сочетании с рвотой, снижением аппетита или болями в грудной клетке, лихорадка, при аускультации влажные хрипы и/или ослабление дыхания, ответ на антибактериальную терапию	Не требуются, но возможно подтверждение выделением возбудителя из соответствующего клинического материала.

Продолжение табл. 17

1	2	3
Острый некротический эрозивный гингивит и/или периодонтит	Выраженная боль, эрозии на сосочках десен, шаткость зубов, спонтанная кровоточивость десен, неприятный запах, быстро прогрессирующая атрофия кости лунок зубов и/или мягких тканей.	Не требуются.
Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	На рентгенограмме грудной клетки билатеральные ретикулонодулярные интерстициальные легочные инфильтраты, существующие более 2 месяцев, при отсутствии ответа на антибактериальное лечение и отсутствии выделения специфических патогенов, ИЛИ сатурация $O_2 < 90\%$, развитие cor pulmonale, снижение выполнения функциональных нагрузочных проб; часто требуется дифдиагностика с милиарным туберкулезом.
Необъяснимая анемия (< 80 г/л), нейтропения ($< 1 \cdot 10^9$ /л), или тромбоцитопения ($< 30 \cdot 10^9$ /л), сохраняющиеся более 1 месяца	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Диагностируются на основании лабораторных данных, при отсутствии других причин изменений помимо ВИЧ.
Хроническое связанное с ВИЧ поражение легких, включая бронхоэктазы		Наличие в анамнезе продуктивного кашля с обильной гнойной мокротой, с или без свистков, и неприятным запахом, при аускультации распространенные хрипы и крепитации, на рентгенограмме затрагивающие долю или диффузные ячеистые структуры в виде небольших кист и/или сохраняющиеся очаги затемнения и/или распространенная деструкция легких с фиброзом и снижением емкости легких; для подтверждения диагноза возможно проведение КТ грудной клетки.

1	2	3
Стадия 4		
<p>Необъяснимое тяжелое истощение или тяжелая недостаточность питания (мальнутриция), при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение</p>	<p>Видимое тяжелое истощение мышц плеч, предплечий, ягодиц и бедер, видимые линии ребер, с/без отеков обеих ног и/или выраженная бледность ладоней; сохраняющаяся необъяснимая выраженная потеря массы тела < 70 % возрастной нормы или < 5-го перцентиля при ≥ 2 последовательных осмотрах с интервалом не менее 1 месяца; потеря веса происходит несмотря на достаточное питание, при отсутствии прочих поражений или причин истощения, при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение мальнутриции проводимое ≥ 2 недель.</p>	<p>Документированное снижение веса, ПЛЮС документированное наличие неоформленного стула при отсутствии выделения патогенов при микроскопии и в посевах, ИЛИ документированная лихорадка > 37,5 °С при трех и более осмотрах, причем взятые в это время посева крови на стерильность отрицательные, данные рутинных обследований без нарушений, рентгенография органов грудной клетки без изменений, отсутствие других определяемых локальных очагов инфекции, а также при отрицательных результатах мазка крови на малярию.</p>
<p>Пневмоцистная пневмония</p>	<p>Сухой кашель, прогрессирующая одышка, цианоз, тахипноэ и лихорадка, возможны втяжения грудной клетки или стридорозное дыхание; имеется ответ на высокие дозы котримоксазола с/без преднизолона.</p>	<p>Микроскопия индуцированной мокроты или лаважной жидкости или биоптата легкого; на рентгенограмме грудной клетки типичные билатеральные перикорневые диффузные инфильтраты.</p>
<p>Рецидивирующие тяжелые предположительно бактериальные инфекции (2 или более эпизода в течение года), например, сепсис, менингит, эмпиема, пиомиозит, инфекции костей и суставов, но исключая пневмонию</p>	<p>Лихорадка в сочетании с соответствующими симптомами локальной инфекции; наличие ответа на антибактериальную терапию.</p>	<p>Не требуются, но возможно выделение бактерий из соответствующих очагов, включая гемокультуру при повторных эпизодах генерализованного сальмонеллеза.</p>

Продолжение табл. 17

1	2	3
Хроническая ВПГ-инфекция губ, полости рта, кожи (длительностью более 1 месяца) или органические поражения любой длительности	Тяжелые и прогрессирующие болезненные поражения слизистой губ и полости рта, кожи, вызванные ВПГ, длительностью более 1 месяца; наличие подобных проявлений в анамнезе, включая сформированные рубцовые изменения.	Тяжелые и прогрессирующие болезненные поражения слизистой губ и полости рта, кожи, длительностью более 1 месяца; наличие симптомов, заставляющих предположить органические поражения (бронхит, пневмонит, эзофагит, колит, энцефалит) с последующим подтверждением при гистологическом или культуральном исследовании.
Внелегочный туберкулез	Туберкулезные поражения не ограничены легкими; системное поражение с длительной лихорадкой, ночными потами, слабостью и потерей веса, часто анемия; наличие признаков вовлечения органов (например, фокальная лимфаденопатия, холодные абсцессы, асептические пиурия, перикардит, асцит, плевральный выпот, менингит, артрит, орхит, lupus vulgaris); имеется ответ на стандартную противотуберкулезную терапию.	Выделение <i>M. tuberculosis</i> из крови или другого материала (исключая мокроту и лаважную жидкость), гистология (например, плевральный или перикардальный биоптат), кислотоустойчивые бактерии при микроскопии СМЖ, экссудатов, аспирата из лимфатических узлов; при рентгенографии грудной клетки милиарные поражения могут отсутствовать; лимфоцитарная СМЖ с отрицательным криптококковым антигеном и отсутствием бактериального роста; лимфоцитарные серозные экссудаты из полостей суставов, плевральной, брюшной, перикардальной с отсутствием бактериального роста.

Продолжение табл. 17

1	2	3
Кандидозный эзофагит	Боли в грудной клетке, затруднения при глотании (дисфагия), боли при глотании (одинофагия), или загрудинные боли с усилением при глотании (пищи и жидкости); возможно сочетание с кандидозом полости рта; имеется ответ на противогрибковое лечение; сложно диагностировать у детей младшего и раннего возраста, у которых предположить кандидозный эзофагит можно на основании наличия поражения полости рта и трудностей в кормлении.	Не требуются, но возможно подтверждение при эндоскопии – макроскопическая картина или микроскопия биопсийного материала, при бронхоскопии – макроскопическая картина или гистология или цитология мазка.
Саркома Капоши	Типичные проявления на коже или видимых слизистых – в начале плоские очаги розового или синюшного цвета, с последующим развитием в узлы.	Типичные пурпурные поражения при бронхоскопии или эндоскопии; исследование биоптатов.
ЦМВ-инфекция в виде ретинита или органических поражений, исключая поражение печени, селезенки и лимфатических узлов (возникшая у ребенка в возрасте старше 1 месяца)	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных; заболевание можно предположить при появлении типичных поражений глаз при повторных фундоскопиях – отдельные очаги побеления сетчатки с очерченными границами с центробежным распространением, часто по ходу кровеносных сосудов, ассоциированы с такими изменениями сетчатки, как васкулит, кровоизлияния и некроз.	Признаки вовлечения органов, например, типичные поражения глаз при фундоскопии или наличие пневмонита без ответа на терапию котримоксазолом и антибиотиками; прочие симптомы плюс подтверждение при гистологии или обнаружение антигена в пораженной ткани.
Криптококковый менингит	Менингит: обычно подострый, лихорадка с выраженной прогрессирующей головной болью, возбуждением, менингизмом, спутанностью сознания, изменениями в поведении; имеется ответ на противогрибковую терапию.	Микроскопия СМЖ с окраской по Грамму или черной тушью, в крови криптококковый антиген положительный.

Продолжение табл. 17

1	2	3
Токсоплазмоз ЦНС	Лихорадка, головная боль, очаговая неврологическая симптоматика, судороги; имеется ответ на высокие дозы котримоксазола или пириметамин и сульфадиазин/克林дамицин.	На КТ головного мозга одиночные или множественные поражения с масс-эффектом или усилением при контрастировании; СМЖ нормальная или с неспецифическими изменениями; после курса терапии, в случае, если пациент выживет, изменения разрешаются.
ВИЧ-энцефалопатия	Наличие по крайней мере одного из перечисленных симптомов, прогрессирующих более 2 месяцев при отсутствии других заболеваний: отставание в психомоторном развитии или снижение интеллекта или прогрессирующее увеличение размеров мозга, определяемое по увеличению окружности головы или приобретенное симметричное снижение моторной функции, при наличии 2 или более признаков: парезы, атаксия с патологическими рефлексами или нарушение походки.	КТ или МРТ головного мозга для исключения других причин поражения.
Диссеминированные эндемичные микозы, например, внелегочные гистоплазмоз, кокцидиомикоз, пенициллиноз	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Наличие клинических симптомов как неспецифических, так и специфических (например, кожные сыпи, кашель, одышка, лихорадка, анемия, потеря веса при гистоплазмозе и пенициллинозе); прямая микроскопия, гистология (обычно гранулематозное поражение), выделение возбудителя, определение антигенов возбудителя, рентгенография грудной клетки (инфильтраты или нодулярные поражения).

Продолжение табл. 17

1	2	3
Кандидоз трахеи, бронхов или легких	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	При эндоскопии – макроскопическая картина или микроскопия биопсийного материала, при бронхоскопии – макроскопическая картина или гистология или цитология мазка.
Диссеминированные микобактериозы, исключая туберкулез	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Наличие неспецифических клинических симптомов, включая прогрессирующую потерю веса, лихорадку, анемию, ночные поты, слабость, диарея, ПЛЮС выделение атипичных микобактерий в посевах из кала, крови, других жидкостей и тканей организма кроме легких.
Криптоспоридиоз или изоспороз (с диареей более 1 месяца)	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Хроническая диарея – часто профузная водянистая с потерей веса, возможны боли в животе, тошнота и рвота, лихорадка обычно отсутствует или минимальная; подтверждение при микроскопии.
Неходжкинская лимфома головного мозга или В-клеточная	Не рекомендуется формулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Симптомы, ассоциированные с лимфомой: лихорадка, ночные поты, потеря веса, лимфаденопатия, спленомегалия, панцитопения, кишечная обструкция, асцит, поражения черепных нервов, спинного мозга или корешков, поражения кожи, яичек или ткани легких; отсутствие эффекта от противотоксоплазмозного и противотуберкулезного лечения; при визуализации головного мозга (рентгенография, КТ, МРТ) – наличие по крайней мере 1 очага с масс-эффектом; гистология; наличие ответа на цитотоксическую химиотерапию.
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Прогрессирующая очаговая симптоматика при отсутствии головной боли и лихорадки, корковая слепота, мозжечковые знаки, редко судороги; подтверждение при МРТ или КТ.

Продолжение табл. 17

1	2	3
Связанная с ВИЧ нефропатия	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Признаки поражения почек при отсутствии других видимых причин поражения; в утренней порции мочи отношение белок/креатинин > 200 мг/ммоль при отсутствии инфекции мочевых путей и аксиллярной температуре не выше 38,0 °С.
Связанная с ВИЧ кардиомиопатия	Нельзя сформулировать предварительный диагноз только на основании клинических данных.	Исключение других видимых причин застойной сердечной недостаточности; расширение правого и левого предсердий, увеличение их конечных систолических и диастолических размеров, снижение фракции выброса.
Стадия на фоне проводимой АРТ		
Клинические признаки стадии 2 или стадии 3	Появление или возврат признаков клинической стадии 2 или стадии 3 должны насторожить врача в плане плохой приверженности к терапии либо неэффективности текущей схемы терапии.	
Клинические признаки стадии 4	Появление или возврат признаков клинической стадии 4 вероятно свидетельствуют о неэффективности АРТ в результате либо плохой приверженности к терапии, либо неэффективности текущей схемы терапии.	

Приложение 3.

Классификация АРВ препаратов

Используемые в настоящее время препараты для АРТ представлены 4-мя группами химических соединений – это нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП) и ингибиторы фузии, или слияния (ИФ) (табл. 18).

НИОТ были первыми противовирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции, сохраняют свою актуальность и в настоящее время. Действие их основано на конкурентном встраивании (вместо обычных нуклеотидов) в синтезируемую цепочку вирусного белка, что служит препятствием для продолжения синтеза.

ННИОТ структурно отличаются от НИОТ и действуют, непосредственно связываясь с эндонуклеазным сайтом обратной транскриптазы ВИЧ, препятствуя ее конформации, необходимой для появления каталитической активности фермента.

ИП блокируют разрезание большой синтезированной молекулы вирусного белка на отдельные протеины, необходимые для сборки вириона ВИЧ. В настоящее время являются самыми активными в отношении ВИЧ препаратами, хотя сопряжены с рядом побочных эффектов.

ИФ блокируют конформацию gp41 ВИЧ, препятствуя формированию трансмембранного канала для входа вируса в клетку. На настоящее время доступен 1 препарат ИФ.

Уже сейчас разработаны и проходят испытания препараты других групп, которые в будущем будут внедрены в клиническую практику.

Таблица 18

**Классификация АРВ препаратов,
разрешенных FDA к клиническому применению**

Группа	Препараты	Сокращения	Торговые названия
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	зидовудин	ZDV (AZT)	Retrovir, Тимазид
	диданозин	ddl	Videx, Videx EC
	зальцитабин	ddC	Hivid, Замидит
	ставудин	d4T	Zerit, Zerit-XR
	ламивудин	3TC (LMV)	Epivir
	абакавир	ABC	Ziagen
	тенофовир	TDF	Viread
	имтрицитабин	FTC	Emtriva
	комбинированные препараты НИОТ	Combivir (ZDV+3TC), Truvada (TDF+ FTC), Trizivir (ZDV+3TC+ABC), Epzicom (ABC+3TC)	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	невирапин	NVP	Viramune
	ифавиренц	EFZ (EFV)	Sustiva, Stocrin
	делавердин	DLV	Rescriptor
Ингибиторы протеазы (ИП)	индинавир	IDV	Crixivan
	ритонавир	RTV	Norvir
	саквинавир (твердые желатиновые капсулы)	SQV-HGC	Invirase
	саквинавир (мягкие желатиновые капсулы)	SQV-SGC	Fortovase
	нельфинавир	NFV	Viracept
	лопинавир	LPV	Aluviran
	лопинавир/ритонавир	LPV/r	Kaletra
	ампренавир	APV	Agenerase
	фосампренавир	f-APV	Lexiva
атазанавир	ATV	Reyataz	
Ингибиторы фузии, или слияния (ИФ)	инфувиртид	T-20	Fuzeon

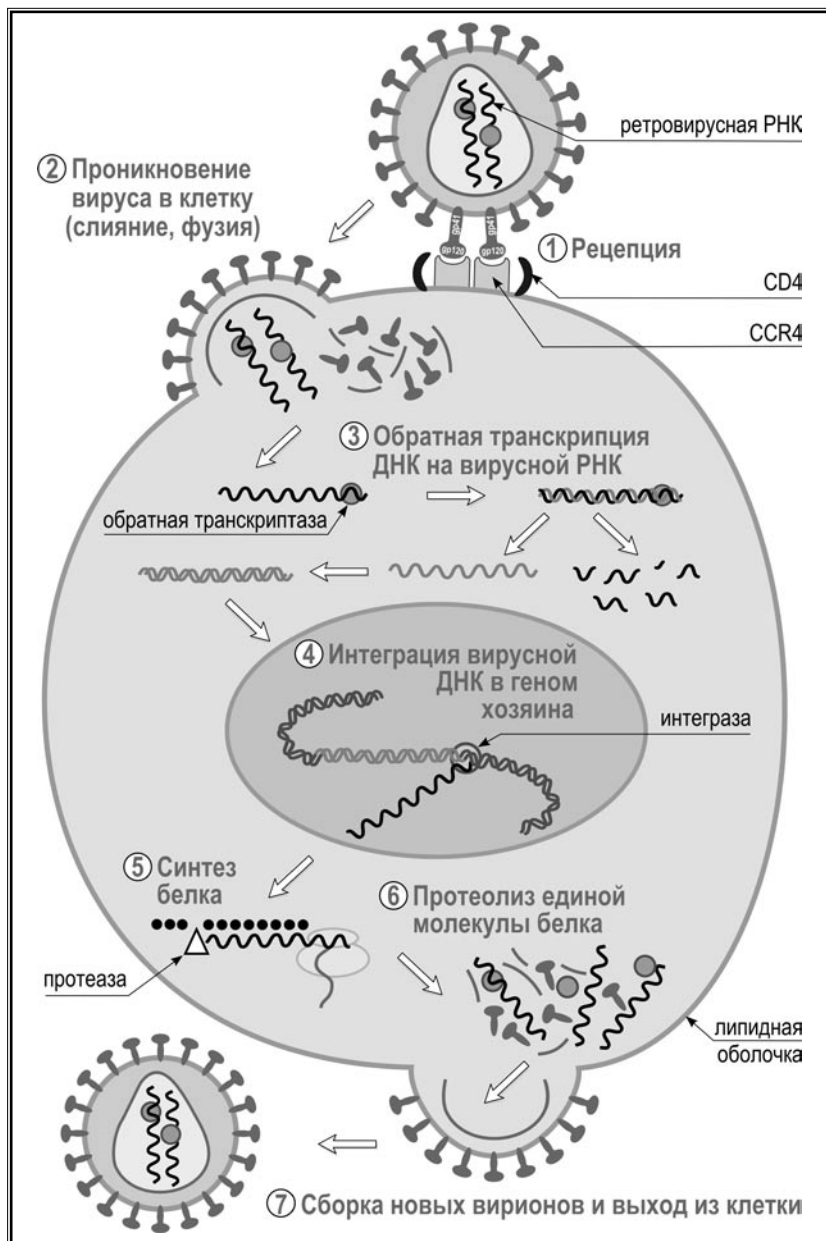


Рис. 2. Этапы жизненного цикла ВИЧ и мишени действия АРВ препаратов

Приложение 4. Режимы АРТ, которые не должны назначаться

Существуют отдельные режимы АРТ, а также некоторые комбинации препаратов, которые не должны назначаться (табл. 19).

Таблица 19

Режимы АРТ, которые не должны назначаться

	Объяснение причин	Исключения
Нерекомендуемые режимы АРТ		
Монотерапия	Быстрое развитие резистентности; низкая АРВ активность по сравнению с комбинацией трех и более АРВ препаратов.	Возможна монотерапия ZDV у беременных женщин с уровнем вирусной нагрузки < 1000 копий/мл для предотвращения перинатальной трансмиссии (но не для терапии самой женщины!).
Двухкомпонентная терапия	Быстрое развитие резистентности; низкая АРВ активность по сравнению с комбинацией трех и более АРВ препаратов.	Для пациентов, уже находящихся на двухкомпонентной терапии и имеющих вирусологическую ремиссию, – рекомендуют продолжать этот же режим.
Следующие режимы, основанные на трех НИОТ: [ABC + TDF + 3TC] и [TDF + ddI + 3TC]	Высокая частота отсутствия раннего вирусологического ответа при проведении начальной АРТ у ранее нелеченных пациентов.	Нет исключений.

Продолжение табл. 19

	Объяснение причин	Исключения
Нерекомендуемые компоненты режимов АРТ		
SQV-HGC (инвираса) как единственный ИП	Низкая биодоступность при приеме внутрь (4 %); низкая АРВ активность по сравнению с другими ИП.	Нет исключений.
d4T + ddl	Высокая частота токсичности (периферическая нейропатия, панкреатит, гиперлактатемия); описанные тяжелые и фатальные случаи лактат ацидоза со стеатозом печени и с/без панкреатита у беременных.	В ситуации, когда нет другого выбора проведения АРТ, и потенциальная польза использования данной схемы оценивается выше возможного риска (особенно тщательно пользу и риск следует взвесить при принятии решения о терапии у беременных).
EFZ при беременности	Тератогенный эффект на нечеловекообразных приматах.	
АРВ в растворе для приема внутрь у беременных, детей до 4 лет, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью и получающих терапию метронидазолом или дисульфирамом	Раствор для приема внутрь содержит большое количество пропиленгликоля, который может быть токсичен для перечисленных пациентов.	Нет исключений.
d4T + ZDV	Антагонизм.	Нет исключений.
d4T + ddC	Синергизм в развитии периферической нейропатии.	Нет исключений.
ddl + ddC		Нет исключений.
ATV + IDV	Возможный синергизм в развитии гипербилирубинемии.	Нет исключений.
FTC+ 3TC	Схожий профиль резистентности; нет возможных плюсов совместного применения.	Нет исключений.

Приложение 5.

Использование режимов АРТ в специальных группах пациентов

С учетом существующих преимуществ и ограничений в использовании отдельных АРВ препаратов и режимов, экспертами предложена сводная таблица по возможностям использования различных режимов АРТ в специальных группах пациентов (табл. 20).

Таблица 20
Использование различных режимов АРТ в специальных группах пациентов

Режимы	Группы пациентов			
	беременные	дети до 3 лет	дети старше 3 лет	с туберкулезом
Основанные на ННИОТ				
ZDV/3TC/EFZ	—	—	++++	+++
d4T/3TC/EFZ	—	—	+++	+++
d4T/ddI/EFZ	—	—	+++	—
ZDV/ddI/EFZ	—	—	+++	+++
ZDV/3TC/NVP	++++	++++	++++	+
d4T/3TC/NVP	+++	+++	+++	+
d4T/ddI/NVP	—	+++	+++	—
ZDV/ddI/NVP	++++	+++	+++	+
Основанные на трех НИОТ				
ZDV/3TC/ABC	++	+++	++++	++++
d4T/3TC/ABC	++	+++	++++	++++
d4T/ddI/ABC	—	++	+++	++
ZDV/ddI/ABC	++	++	+++	++

Продолжение табл. 20

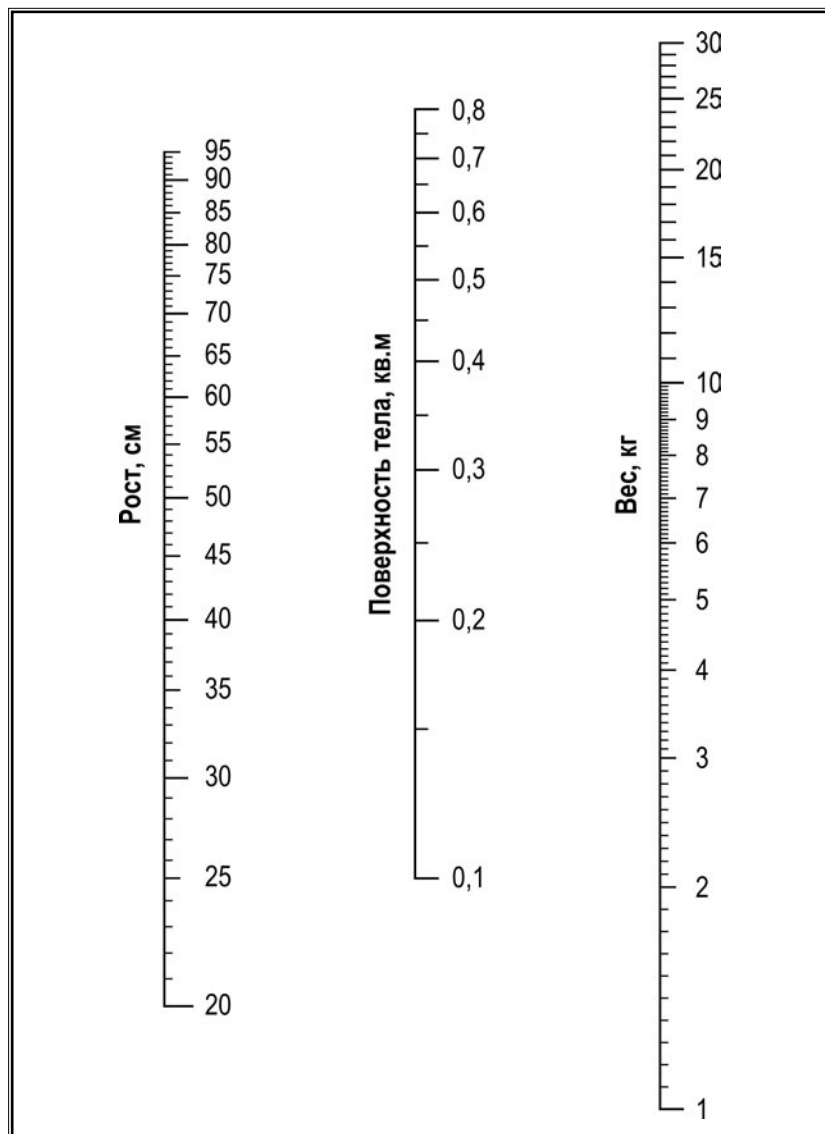
Режимы	Группы пациентов			
	беременные	дети до 3 лет	дети старше 3 лет	с туберкулезом
Основанные на ИП				
ZDV/3TC/NFV	++++	++	+++	–
d4T/3TC/NFV	+++	++	+++	–
d4T/ddI/NFV	–	++	+++	–
ZDV/ddI/NFV	+++	++	+++	–
ZDV/3TC/IDV/r	++	–	+	–
d4T/3TC/IDV/r	++	–	+	–
d4T/ddI/IDV/r	–	–	+	–
ZDV/ddI/IDV/r	++	–	+	–
ZDV/3TC/LPV/r	+	++	+++	–
d4T/3TC/LPV/r	+	++	+++	–
d4T/ddI/LPV/r	–	++	+++	–
ZDV/ddI/LPV/r	+	++	+++	–
ZDV/3TC/SQV/r	++++	–	+	++
d4T/3TC/SQV/r	+++	–	+	++
d4T/ddI/SQV/r	–	–	+	–
ZDV/ddI/SQV/r	+++	–	+	+

Примечание:

++++ режим наиболее благоприятен;

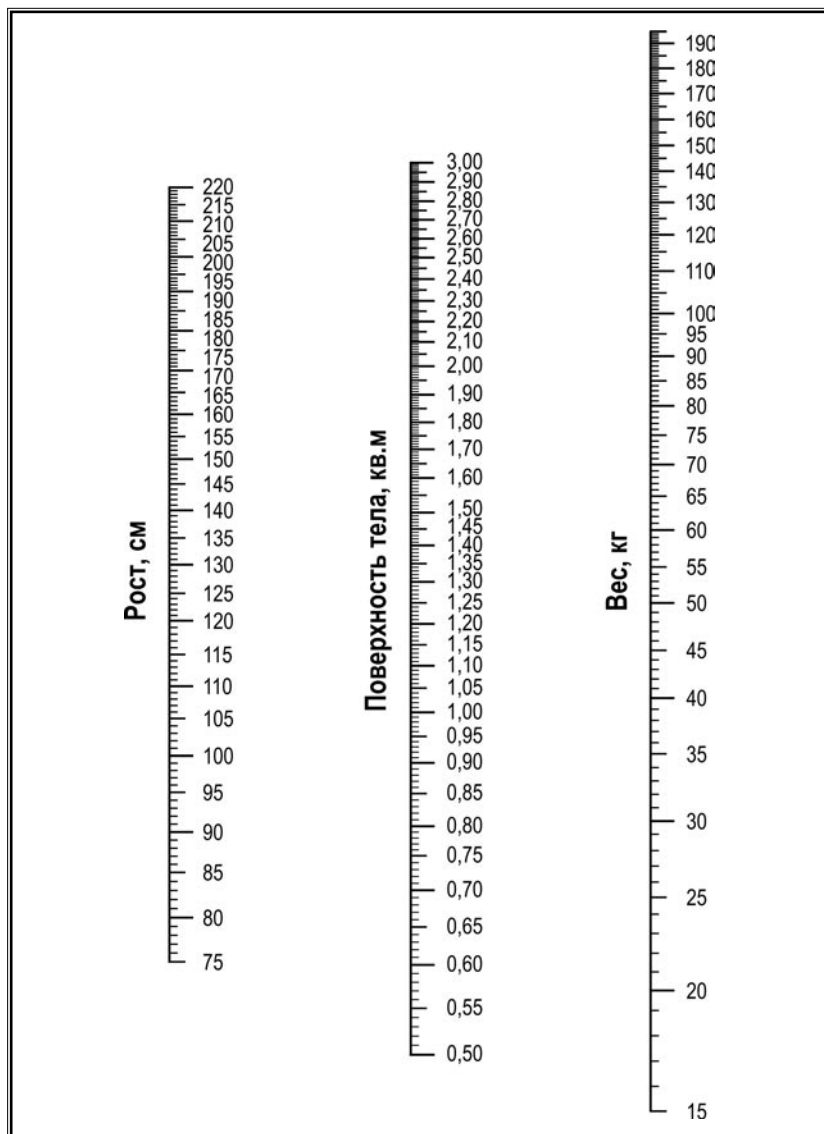
+ режим наименее благоприятен или недостаточно информации;

– режим противопоказан или риск его использования может превышать пользу.



Номограмма для вычисления поверхности тела по массе и росту по Графорду

[Неотложные состояния у детей / Петрушина А.Д., Мальченко Л.А., Критина Л.Н. [и др.]. – Москва: “Медицинская книга”, 2002. – 176 с.]



**Номограмма для вычисления поверхности
тела по массе и росту по Графурду**

[Неотложные состояния у детей / Петрушина А.Д., Мальченко Л.А.,
Критина Л.Н. [и др.]. – Москва: “Медицинская книга”, 2002. – 176 с.]

Производственно-практическое издание

Ключарева А.А., Астапов А.А.,
Петрович И.В., Голобородько Н.В.

Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом (инструкция по применению)

Редактор	Л.А. Иванишина
Технический редактор	С.Н. Беляковский

Сдано в набор 22.08.05 г. Подписано в печать 05.12.05 г. Формат 60x84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Arial Narrow. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 6,48. Уч.-изд. л. 5,6. Тираж ____ экз. Заказ _____.

Специальное разрешение (лицензия) № 02330/0056792
на право осуществления издательской деятельности от 01.04.2004 г.

Издательство – ООО “Белсэнс”
Республика Беларусь, г. Минск, ул. Чичерина 19, офис 006
тел./факс (017) 293-43-78 e-mail: belsens@open.by

Специальное разрешение (лицензия) № 02330/_____
на право осуществления полиграфической деятельности от _____ г.

Типография – _____
Республика Беларусь, г. Минск, _____

