



ФБУН Центральный НИИ  
Эпидемиологии  
Роспотребнадзора

НАУКА НА СЛУЖБЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

А. М. Шилов, А. В. Покровская, С. Л. Вознесенский

# ВИЧ-инфекция

## УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

МОСКВА 2026

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА  
ФБУН ЦНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ЭПИДЕМИОЛОГОВ,  
МИКРОБИОЛОГОВ И ПАРАЗИТОЛОГОВ

А. М. Шилов, А. В. Покровская, С. Л. Вознесенский

# **ВИЧ-инфекция**

Учебное пособие

Рекомендовано  
Учебно-методическим советом Центрального НИИ  
Эпидемиологии Роспотребнадзора в качестве учебного пособия  
для студентов, обучающихся по специальности высшего  
профессионального образования «Лечебное дело»,  
и ординаторов программы подготовки кадров высшей  
квалификации «Инфекционные болезни»  
(протокол № 12 от 12.12.2025)

Москва  
2026

УДК 618.7-002, 614.446.3

ББК 51.94

В41

**Рецензенты:**

**Д. В. Усенко**, д-р мед. наук, доц., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, заведующий образовательным центром ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,

**М. В. Шипилов**, д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

**В41 ВИЧ-инфекция** : учебное пособие / А. М. Шилов, А. В. Покровская, С. Л. Вознесенский. — Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, 2026. — 108 с.

ISBN 978-5-6056237-0-0

Учебное пособие содержит современные представления об этиологии и патогенезе ВИЧ-инфекции, особенностях эпидемического процесса, клинического течения заболевания, принципах диагностики и применения антиретровирусной терапии. Представлены алгоритмы диспансерного наблюдения людей, живущих с ВИЧ, протоколы специфической профилактики инфицирования. Рассмотрены вопросы, связанные с выявлением, этиотропной и патогенетической терапией наиболее актуальных оппортунистических инфекций. Материал иллюстрирован 11 рисунками и 8 таблицами. В конце пособия размещены тестовые вопросы и задачи для самоконтроля.

Предназначено для студентов, обучающихся по специальности высшего профессионального образования «Лечебное дело», и ординаторов программы подготовки кадров высшей квалификации «Инфекционные болезни».

**УДК 618.7-002, 614.446.3**

**ББК 51.94**

DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6056237-0-0>

EDN: <https://elibrary.ru/NKMIFE>

ISBN 978-5-6056237-0-0

© Шилов А. М., Покровская А. В., Вознесенский С. Л., 2026

© ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2026

FEDERAL SERVICE FOR SUPERVISION  
OF CONSUMER RIGHTS PROTECTION AND HUMAN WELL-BEING  
CENTRAL RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY  
ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL SOCIETY OF EPIDEMIOLOGISTS,  
MICROBIOLOGISTS AND PARASITOLOGISTS

A. M. Shilov, A. V. Pokrovskaya, S. L. Voznesensky

# **HIV infection**

Study Guide

Recommended  
by the Educational and Methodological Council of the Central Research  
Institute of Epidemiology as a textbook for students pursuing  
a degree in "General Medicine" and for personnel  
in the advanced "Infectious Diseases" training program  
(Protocol No. 12 dated December 12, 2025)

Moscow  
2026

**Reviewers:**

**D. V. Usenko**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, senior researcher in the Clinical department of infectious pathology, Director of the Educational Center at the Central Research Institute of Epidemiology,

**M. V. Shipilov**, Doctor of Medical Sciences, Professor in the Department of infectious diseases at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

**HIV infection: textbook** / A. M. Shilov, A. V. Pokrovskaya, S. L. Voznesensky. — Moscow: Central Research Institute of Epidemiology, 2026. — 108 p. ISBN 978-5-6056237-0-0

This textbook presents current understanding of the etiology and pathogenesis of HIV infection, the characteristics of the epidemic, the clinical course of the disease, and the principles of diagnosis and antiretroviral therapy. It presents algorithms for the follow-up care of people living with HIV and protocols for specific prevention of infection. Issues related to the detection, etiological, and pathogenetic treatment of the most common opportunistic infections are discussed. The material is illustrated with 11 figures and 8 tables. At the end of the textbook, there are test questions and exercises for self-assessment.

Intended for students majoring in “General Medicine” in higher professional education and personnel in the “Infectious Diseases” advanced training program.

DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6056237-0-0>

EDN: <https://elibrary.ru/NKMIFE>

ISBN 978-5-6056237-0-0

© Shilov A. M., Pokrovskaya A. V., Voznesensky S. L., 2026

© Central Research Institute of Epidemiology, 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	7
Введение .....	10
Глава 1. Этиология.....	13
Глава 2. Патогенез.....	19
Глава 3. Эпидемиология .....	23
Глава 4. Клиническая классификация .....	25
Глава 5. Формулировка диагноза .....	33
Глава 6. Принципы верификации диагноза.....	34
Глава 7. Классификация антиретровирусных препаратов и принципы антиретровирусной терапии .....	35
Глава 8. Подбор инициальной схемы антиретровирусной терапии .....	42
Глава 9. Порядок первичного и периодического диспансерного наблюдения людей, живущих с ВИЧ.....	46
Глава 10. Обследование и лечение беременных женщин, живущих с ВИЧ.....	50
Глава 11. Доконтактная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции.....	53
Глава 12. Постконтактная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции.....	54
Глава 13. Химиопрофилактируемые оппортунистические инфекции у людей, живущих с ВИЧ .....	56
Глава 14. Понятие о синдроме иммунной реконституции и показания к отсроченному старту антиретровирусной терапии.....	76
Тестовые задания .....	77
Ответы на тестовые задания .....	86
Клинические задачи.....	88
Ответы на клинические задачи .....	96
Список литературы.....	104
Об авторах .....	106

## TABLE OF CONTENTS

List of abbreviations .....	7
Introduction .....	10
Chapter 1. Etiology .....	13
Chapter 2. Pathogenesis .....	19
Chapter 3. Epidemiology .....	23
Chapter 4. Classification.....	25
Chapter 5. Diagnosis .....	33
Chapter 6. Principles of diagnosis verification.....	34
Chapter 7. Classification of antiretroviral drugs and principles of antiretroviral therapy .....	35
Chapter 8. Selection of the antiretroviral therapy regimen .....	42
Chapter 9. Procedures for initial and periodic medical follow-up of people living with HIV.....	46
Chapter 10. Examination and treatment of pregnant women living with HIV .....	50
Chapter 11. Pre-exposure chemoprophylaxis of HIV infection .....	53
Chapter 12. Post-exposure chemoprophylaxis of HIV infection .....	54
Chapter 13. Chemoprophylaxis for opportunistic infections in people living with HIV .....	56
Chapter 14. The immune reconstitution syndrome and indications for delayed initiation of antiretroviral therapy .....	76
Test questions.....	77
Answers to test questions .....	86
Clinical cases .....	88
Solutions to clinical cases.....	96
References.....	104
About the authors.....	106

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЗТС — ламивудин  
ABC — абакавир  
ATV — атазанавир  
AZT — зидовудин  
BIC — биктегравир  
с — кобицистат  
CAB — каботегравир  
CDC — Centers for Disease Control and Prevention (рус. Центры по контролю и профилактике заболеваний США)  
DOR — доравирин  
DRV — дарунавир  
DTG — долутегравир  
EFV — эфавиренз  
ENF — энфувиртид  
ESV — элсульфавирин  
ETV — этравирин  
EVG — элвитегравир  
FDA — Food and Drug Administration (рус. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США)  
FTC — эмтрицитабин  
GALT — gut-associated lymphoid tissue (кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань)  
GXM — глюкуронилксиломаннан  
Hb — гемоглобин  
HLA — human leukocyte antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)  
HTLV-1, 2 — Human T-lymphotropic virus-1, 2 (Т-лимфотропные вирусы человека 1-го и 2-го типов)  
IGRA-тест — тест высвобождения гамма-интерферона  
LEN — ленакапвир  
LPV — лопинавир  
MAC — Mycobacterium avium complex (комплекс Mycobacterium avium)  
MVC — маравирик  
NEU — нейтрофилы  
NK — натуральные киллеры  
PEP — post-exposure prophylaxis (постконтактная профилактика)  
phAZT — фосфазид  
PrEP — pre-exposure prophylaxis (доконтактная профилактика)  
r — рибавирин  
RAL — ралтегравир  
RPV — рилпивирин  
TAF — тенофовира алафенамида фумарат

TDF — тенофовира дизопроксила фумарат  
АГ — антиген  
АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АРВП — антиретровирусные препараты  
АРТ — антиретровирусная терапия  
АСТ — аспартатаминотрансфераза  
АТ — антитело  
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж  
ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия  
ВБЛУ — внутрибрюшные лимфоузлы  
ВГ — вирусные гепатиты  
ВГА — вирус гепатита А  
ВГВ — вирус гепатита В  
ВГЛУ — внутригрудные лимфоузлы  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВН — вирусная нагрузка  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ВПЧ — вирус папилломы человека  
ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр  
ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза  
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ГМ — головной мозг  
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер  
ДК — дендритные клетки  
ДКП — доконтактная профилактика  
ДН — диспансерное наблюдение  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
дцДНК — двуцепочечная дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИИ — ингибиторы интегразы  
ИЛ — интерлейкин  
ИП — ингибиторы протеазы  
ИРИ — иммунорегуляторный индекс  
ИФА — иммуноферментный анализ  
ИХА — иммунохроматографический анализ  
ИХЛА — иммунохемилюминесцентный анализ  
КАК — клинический анализ крови  
кДа — килодальтон  
ККМ — красный костный мозг  
КЛ — клетки Лангерганса  
КТ — компьютерная томография  
КУМ — кислотоустойчивые микроорганизмы  
ЛАП — лимфаденопатия

ЛДГ — лактатдегидрогеназа  
ЛЖВ — люди, живущие с ВИЧ  
ЛС — лекарственное средство  
ЛТИ — латентная туберкулезная инфекция  
ЛУ — лимфатические узлы  
МКБ — мочекаменная болезнь  
МЛУ — множественная лекарственная устойчивость  
МПС — мочеполовая система  
мРНК — матричная РНК  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
МСМ — мужчины, имеющие секс с мужчинами  
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
ННИОТ — нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
НТМБ — нетуберкулезные микобактерии  
ОБП — органы брюшной полости  
ОГК — органы грудной клетки  
ОДС — органы дыхательной системы  
ОТ — обратная транскриптаза  
ПАВ — психоактивные вещества  
ПВТ — противовирусная терапия  
ПКП — постконтактная профилактика  
ПМ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия  
ПП — пневмоцистная пневмония  
РИФ — реакция иммунофлуоресценции  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
РШМ — рак шейки матки  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита  
ФКД — фиксированная комбинация доз  
ФХ — фторхинолон  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦНС — центральная нервная система  
ЧМН — черепно-мозговой нерв  
ЩФ — щелочная фосфатаза

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, и ее терминальная стадия, синдром приобретенного иммунодефицита, — одни из важных проблем современного общественного здравоохранения: к моменту окончания 2024 г. 40,8 млн людей продолжают жить с ВИЧ, а более 44,1 млн скончались от причин, связанных с инфекцией. Лишь 87 % мировой популяции людей, живущих с ВИЧ, знают о своем статусе, 72 % имеют доступ к АРТ. Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; *UNAIDS*) рассматривает Восточную Европу и Центральную Азию как регион, уязвимый в отношении ВИЧ-инфекции, с ограниченным доступом к АРТ: среди ЛЖВ старше 15 лет только 85 % получают лечение, в группе младше 15 лет доступ к нему имеют 61 % пациентов. В период с 2020 по 2024 г. расширение охвата терапией опережало прирост новых случаев ВИЧ-инфекции: число ЛЖВ, получающих лечение, выросло с 26,2 до 31,6 млн, а общее количество пациентов увеличилось с 38,9 до 40,1 млн.

Первые случаи СПИДа были описаны в США в 1981 г. после необъяснимых на тот момент вспышек оппортунистических инфекций — пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши — среди гомосексуалов Нью-Йорка и Сан-Франциско. На основании эпидемиологических особенностей и связей со снижением числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов было высказано предположение об инфекционной этиологии процесса. В июле 1982 г. был впервые предложен термин СПИД, к сентябрю того же года он был зарегистрирован как полноценная нозологическая единица. В период с 1981 по 1984 г. были опубликованы исследования, описавшие связь риска развития СПИДа с практикой незащищенного анального секса и парентерального употребления психоактивных веществ.

В 1983 г. в парижском Институте Пастера, а несколько позже в Национальном институте рака штата Мэриленд США выделены вирионы ВИЧ из тканей пациента, скончавшегося от СПИД-ассоциированных состояний. Открытие интерлейкина-2 и фактора роста Т-клеток позволило культивировать Т-лимфоциты крови, полученные у пациентов с ранними случаями СПИДа. К 1984 г. обнаружение, выделение и распространение ВИЧ-1, третьего открытого ретровируса человека, привело к разработке иммунодиагностического теста, более глубокому пониманию молекулярной биологии этого вируса и, что наиболее важно, созданию рациональной основы для противовирусной терапии. В 1986 г. было выяснено, что открытые французскими и американскими исследователями вирусы идентичны. В 2008 г. Люк Монтанье и Франсуаза Барр-Синусси получили за свое открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Дальнейшее изучение патогена знаменовалось успехами и неудачами. Уже в 1985 г. получены первые доказательства эффективности тимидинового производного — зидовудина — в подавлении репликации ВИЧ-1 за счет

ингибирования его обратной транскриптазы. Спустя 22 месяца препарат завершил клинические испытания и начал применяться в качестве средства этиотропной терапии ВИЧ-инфекции. В 1995 г. FDA одобрило принципиально новую молекулу — саквинавир, который стал первым представителем класса ингибиторов протеазы, способных блокировать расщепление белка p55, предшественника структурных протеинов p17 и p24. В том же году было введено понятие высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), которое к настоящему моменту вышло из употребления ввиду того, что вся современная АРТ проявляет высокую активность в подавлении ВИЧ. В период с 1995 по 1998 г. тайландскими исследователями проводились испытания первой вакцины на основе рекомбинантного поверхностного гликопротеина gp120, которые не увенчались успехом.

В 2004 г. на саммите G8 была принята резолюция по глобальной поддержке разработки вакцины против ВИЧ. Несмотря на отсутствие значимых результатов в серопротекции ВИЧ-инфекции до сегодняшнего дня, значителен прогресс в сфере химиопрофилактики. В 2010 г. завершены первые рандомизированные испытания в сфере прекогитной профилактики (*англ.* pre-exposure prophylaxis; PrEP), которая позволила снизить заболеваемость ВИЧ-инфекцией путем ежедневного приема одной дозы антиретровирусных препаратов. В 2012 г. FDA с этой целью одобрило «Трувада» — комбинацию тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина. В 2016 г. были опубликованы исследования, показавшие снижение риска передачи ВИЧ от мужчин, имеющих секс с мужчинами, с подавленной вирусной нагрузкой до нуля. Постулирован тезис «undetectable = untransmissible» («неопределяемый = непередаваемый»).

На текущий момент химиопрофилактика продолжает развиваться: в декабре 2021 г. в США, а затем в июле 2022 г. в Европе с этой целью зарегистрирована инъекционная форма ингибитора интегразы — каботегавира, который продемонстрировал более высокую эффективность, чем «Трувада». К 2025 г. в США и Европе в этом качестве был зарегистрирован представитель нового класса АРТ — ингибитор капсида ВИЧ ленакапавир.

Несмотря на значительный прогресс в сфере АРТ, ЛЖВ продолжают оставаться сложной для общественного здравоохранения группой. К пятому десятилетию пандемии популяция людей с ВИЧ стала старше: увеличился медианный возраст ЛЖВ с 30—35 лет в начале 2000-х гг. до 40—45 лет к концу 2024 г. Вырос и медианный возраст инфицирования: с 25—28 лет в начале века до 35—38 к моменту окончания его первой четверти. Видоизменился эпидемический процесс: на текущий момент гетеросексуальный половой контакт — основной путь передачи вируса в мире. Таким образом, ВИЧ-инфекция трансформировалась из болезни молодых людей, склонных к рискованному поведению, в патологию гетеросексуалов средних лет.

С приростом возраста ассоциировано повышение вклада сопутствующей соматической патологии в продолжительность и качество жизни ЛЖВ. Ряд когортных исследований демонстрирует повышенную заболеваемость патологией сердца и сосудов среди людей с ВИЧ, превосходящую таковую в

общей популяции в 1,5—2 раза. Более высокой оказывается распространенность дисметаболических нарушений: ожирения, неалкогольной болезни печени, сахарного диабета. В популяции ЛЖВ увеличены риски инфицирования заболеваниями, передающимися половым путем, — сифилисом, гонореей, урогенитальным хламидиозом — и вирусными гепатитами.

В сравнении с общей популяцией ЛЖВ реже обращаются за медицинской помощью к терапевтам и врачам общей практики, основной причиной этого по-прежнему остается стигматизация. В исследованиях показано, что ряд пациентов в связи с этим избегает обращения в учреждения общемедицинской сети до 1 календарного года. В группе ЛЖВ ограничены возможности диспансерного наблюдения за общесоматической патологией, что создает дополнительную нагрузку на профильных специалистов в области ВИЧ-инфекции, нередко оказывающихся единственными медицинскими работниками, с которыми контактируют пациенты.

В связи с этим алгоритмы наблюдения за ЛЖВ расширяются и начинают охватывать все новые сферы медицинской помощи. ВИЧ-медицина трансформируется в соответствии с изменяющимся запросом своего целевого пациента, который на фоне современных успехов терапии как никогда похож на представителя общей популяции.

## Глава 1. Этиология

Современные представления о филогении ретровирусов позволяют сделать вывод о преодолении патогеном межвидового барьера от приматов к человеку. В случае ВИЧ-1 и ВИЧ-2 эти события происходили в Центральной и Западной Африке, скорее всего, неоднократно, но лишь последнее из них приобрело серьезное эпидемиологическое значение. На текущий момент вирус иммунодефицита шимпанзе считают непосредственным предшественником ВИЧ-1. Вероятно, преодоление барьера уже происходило ранее, что приводило к формированию новых вариантов вируса, патогенных для других видов обезьян.

Семейство *Retroviridae* состоит из 7 родов, ВИЧ-1 и ВИЧ-2 отнесены к роду *Lentivirus*. На текущий момент помимо инфекционных агентов рода *Lentivirus* вирулентными для человека считают представителей рода *Oncovirus*: Т-лимфотропные вирусы человека 1-го и 2-го типов (англ. human T-lymphotropic virus-1, 2 — HTLV-1,2). Множество других интегрированных в человеческий геном эндогенных ретровирусов выявляют в эмбриональных клетках человека, однако их способность вызывать какие-либо заболевания не доказана.

Обратная транскрипция — ключевая черта цикла репликации ретровирусов, этот процесс позволяет патогену выстраивать двуцепочечную ДНК на матрице одноцепочечной РНК. дцДНК, называемая провирусной, впоследствии интегрируется в геном клетки хозяина. Фермент, катализирующий описанный процесс, называется РНК-зависимая ДНК-полимераза, или обратная транскриптаза. Ее открытие изменило «центральную догму молекулярной биологии», которая до этого постулировала только одностороннее движение информации — от ДНК к РНК, и положило начало современным молекулярным технологиям. ОТ допускает множество ошибок в ходе транскрипции и не обладает экзонуклеазной активностью, то есть не способна к их исправлению. Это обуславливает высокую изменчивость ВИЧ-1. Таким образом, жизненный цикл ВИЧ включает 2 геномные формы: ДНК-провирус и РНК-содержащий вирион.

ВИЧ имеет ряд эволюционных особенностей, обеспечивающих его преимущества в выживании. Это РНК-содержащий вирус, что обуславливает его высокую изменчивость. Он имеет в жизненном цикле форму ДНК-провируса, а значит, способен к формированию латентной инфекции. Кроме того, вирус тропен к CD4<sup>+</sup>-положительным иммунцитам — Т-клеткам и макрофагам. Таким образом, он компрометирует иммунный ответ хозяина.

Ретровирусы имеют диаметр 90—120 нм и содержат две не связанные между собой цепи РНК. Они относятся к VI классу вирусов по Балтимору. Геном содержит около 10 тыс. пар азотистых оснований и три ос-

новых структурных гена: *gag* (от англ. **g**roup-specific **a**ntigen), кодирующий группоспецифичные антигены и белки нуклеокапсида, *pol* (от англ. **p**olymerase), который содержит информацию о структуре ОТ и других ферментов, и *env* (от англ. **e**nvelope — оболочка), выступающий матрицей для синтеза гликопротеинов оболочки, она же суперкапсид. Вирусные протеины и гликопротеины называют в соответствии с их химической природой и молекулярным весом. Например, *gp120* — это гликопротеин (от англ. **g**lyco**p**rotein) с молекулярной массой 120 кДа, *p24* — это белок (от англ. **p**rotein) с молекулярной массой 24 кДа. Структура вириона ВИЧ представлено на рисунке 1.

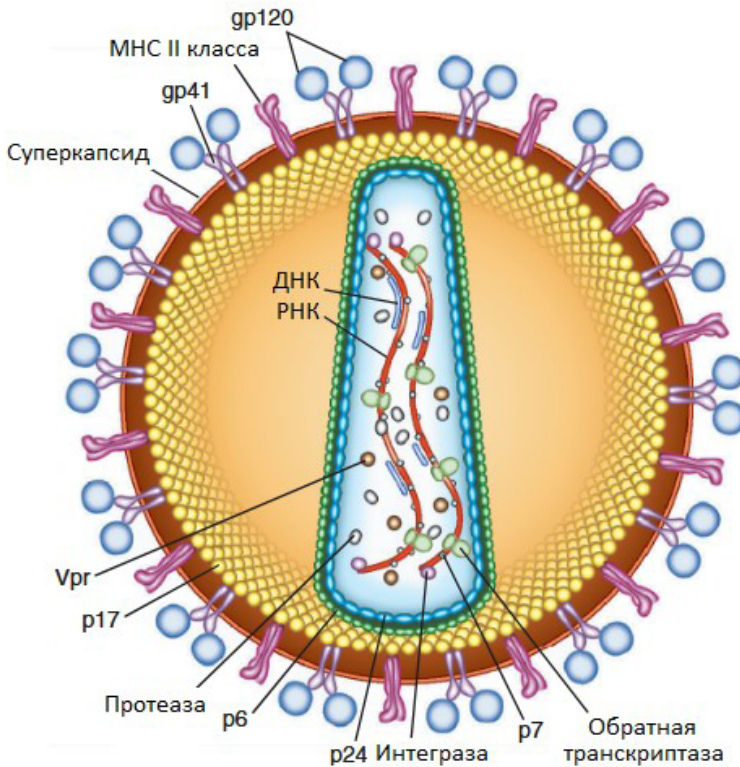


Рис. 1. Структура вириона ВИЧ

Суперкапсид представляет собой фрагмент похищенной клеточной мембраны клетки хозяина — фосфолипидный бислой, пронизанный белками макроорганизма и гликопротеинами вируса. Внешняя поверхность суперкапсида содержит до 72 шиповидных выступов, состоящих из двух доменов: трансмембранного, представленного 1 молекулой гликопротеина *gp41*, который закорен в бислой, и надмембранного, представленного тримером

из 3 молекул гликопротеина gp120. Оба гликопротеина закодированы в гене *env*, с которого синтезируется белок-предшественник gp160, в дальнейшем расщепляемый на gp41 и gp120.

В центре каждого зрелого вириона ВИЧ содержатся 2 одноцепочечные молекулы РНК, не связанные между собой. Они стабилизированы белком p7, который в совокупности с РНК формирует молекулы нуклеопротеина. Кнаружи от нуклеопротеина расположен нуклеокапсид — белковая структура в форме усеченного конуса, состоящая из мономеров протеина p24. Пространство между нуклеокапсидом и суперкапсидом заполнено матричным белком p17. Он играет ключевую роль в сборке вирусной частицы и удержании ее формы. Все перечисленные белки — p7, p24 и p17 — кодируются геном *gag*. Более того, p24 и p17, подобно гликопротеинам gp120 и gp41, происходят из общего белка-предшественника, который в этом случае называется p55. Фермент, разрезающий p55 на p24 и p17, — протеаза ВИЧ — одна из мишеней АРТ.

Первичное взаимодействие ВИЧ с клетками хозяина опосредовано тремя структурами: вирусным gp120, хозяйским рецептором CD4<sup>+</sup> и корецептором клеток хозяина CCR5. На продвинутых стадиях инфекции в организме человека начинает выявляться субпопуляция вируса, которая эксплуатирует другой тип корецепторов — CXCR4. По способности взаимодействовать с теми или иными корецепторами популяции вируса разделяют на 2 штамма: тропные к макрофагам, использующие CCR5, и не тропные к макрофагам, использующие CXCR4. Особенность последних состоит в том, что они способны формировать синцитий из CD4<sup>+</sup>-клеток — многоядерный продукт слияния нескольких иммунцитов, выступающий фабрикой репликации ВИЧ. Как правило, человек инфицируется миксом штаммов из тропных и не тропных к макрофагам вирусом, но инициальная инфекция развивается за счет первого из них. Процесс взаимодействия вируса с корецептором — одна из потенциальных мишеней АРТ, а именно класса ингибиторов CCR5, на текущий момент представленного единственным препаратом — маравироком.

Дальнейшее взаимодействие патогена с клеткой подразумевает слияние двух фосфолипидных мембран — суперкапсида и цитолеммы. Этот процесс называется фузией. В то время как gp120 обеспечивает первичное взаимодействие с иммунцитом, фузогенным оказывается трансмембранный домен шиповидного выступа — gp41. Данный этап взаимодействия вируса и клетки также выступает мишенью одного из классов АРТ, ингибиторов фузии. Его единственный представитель, энфувиртид, к настоящему моменту практически выведен из употребления в связи с невысокой эффективностью.

По окончании фузии последовательно начинают работать ферменты ВИЧ, ответственные за различные события в структуре его жизненного цикла. Обратная транскриптаза начинает работать в цитоплазме иммуно-

цита, поскольку для инициального этапа ее работы необходим праймер клетки хозяина, в его качестве используется тРНК. На вирусной РНК синтезируется минус-цепь провирусной ДНК, а затем молекула РНК почти полностью разрушается ферментом ВИЧ, который носит название рибонуклеаза Н. Оставшиеся нерасщепленными фрагменты РНК называют полипуриновым трактом, он богат аденозином и гуанозином и выступает праймером для синтеза на минус-цепи ДНК плюс-цепи, этот процесс также катализируется ОТ. Таким образом, рибонуклеаза Н выступает в качестве инструмента переключения матриц с хозяйской на вирусную. ОТ — ключевая на сегодняшний день мишень АРТ, она блокируется двумя различными по действию классами препаратов: нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) и нуклеозидными ингибиторами (ННИОТ).

НИОТ являются конкурентными ингибиторами ОТ, они связываются с активным центром фермента, блокируя его взаимодействие с нуклеотидами, необходимыми для синтеза цепи ДНК. Большинство НИОТ являются нуклеозидами, то есть не связаны с остатком ортофосфорной кислоты, при этом все представители класса выступают пролекарствами. Их активация требует работы внутриклеточных киназ, которые специфичны для каждого из четырех нуклеозидов. Для предотвращения конкуренции за киназы НИОТ, являющиеся производным одного нуклеозида, не назначают совместно: например, ламивудин (ЗТС) не может применяться одновременно с эмтрицитабином (FTC), это снижает эффективную концентрацию обоих препаратов в клетке. Существует 3 НИОТ, которые химически являются нуклеотидами, а не нуклеозидами, то есть они исходно фосфорилированы: это обе формы тенофовира — дизопроксила фумарат (TDF) и алафенамида фумарат (TAF), — и отечественный препарат фосфазид (phAZT). Но и они выступают в качестве пролекарств: НИОТ становятся активными в форме трифосфата. Таким образом, исходно нефосфорилированная молекула должна быть связана с тремя остатками ортофосфорной кислоты для активации, в случае phAZT нужно два остатка, один уже содержится в структуре молекулы. Тенофовир и здесь выступает исключением: исходно фосфорилированные молекулы TDF и TAF становятся лекарством при однократном фосфорилировании и проявляют активность в виде дифосфата, а не трифосфата. Такая необычная фармакокинетика — одна из причин его широкого применения в структуре терапии. TDF и TAF входят в первые линии лечения ВИЧ-инфекции отечественных и зарубежных рекомендаций.

ННИОТ работают по принципу аллостерического неконкурентного ингибирования. Они обрабатывают вне активного центра ОТ, вызывая конформационные изменения в молекуле фермента, который теряет спо-

способность работать даже в присутствии субстрата. Не являются пролекарствами, не конкурируют с субстратом ОТ: ни с нуклеотидами, ни с активированными молекулами ННИОТ.

Вслед за ОТ в жизненном цикле вируса отработывает интеграза, внедряющая линейную двуцепочечную ДНК ВИЧ в ДНК клетки хозяина. В отличие от большинства ретровирусов, которые интегрируются при разрушении ядерной мембраны во время митоза, ВИЧ-1 может внедряться в ядра неделящихся клеток. Это имеет решающее значение при инфицировании моноцитов и макрофагов, которые являются высокоспециализированными клетками и практически не делятся. Интегрированная ДНК ВИЧ находится в геноме в линейной форме и попадает в дочерние клетки при условии деления материнской. Интеграза — одна из новых и самых перспективных точек приложения АРТ, выступающая мишенью класса препаратов, называемых ингибиторами интегразы (ИИ).

Транскрипты вирусной мРНК обрабатываются ферментами системами клетки хозяина, они сплайсируются, кэпируются, полиаденилируются и транспортируются на шероховатый эндоплазматический ретикулум для трансляции белков. Часть из них синтезируется в виде предшественников, например gp160 и p55. Протеаза ВИЧ, расщепляющая p55 на матриксный белок p17 и нуклеокапсидный p24, — мишень класса АРТ, получившего название «ингибиторы протеазы» (ИП).

Сборка зрелых вирусных частиц происходит на внутренней поверхности цитолеммы путем накопления в зоне выхода вируса матриксного белка p17, который связывается с шиповидными выростами через трансмембранный gp41. Зрелая вирусная частица отпочковывается в особых зонах цитолеммы, которые называются липидными рафтами. Они содержат повышенные концентрации холестерина и сфинголипидов.

Помимо упомянутых классов АРТ с 2024 г. в разных странах мира начинает регистрироваться новый препарат — ленакапавир, ставший родоначальником нового класса — ингибиторов капсида. Его молекула отработывает на трех различных этапах жизненного цикла: связываясь с p24, она стабилизирует нуклеокапсид, препятствуя выходу из него нуклеопротеина после проникновения вируса в клетку, блокирует транспорт вирусной ДНК в ядро через нуклеопоры, нарушая интеграцию провируса, и, наконец, на этапе формирования вириона ингибирует самосборку p24 в конические структуры. Это новое соединение начинает активно применяться в качестве лекарственного средства и инструмента прекогнитивной химио-профилактики. На рисунке 2 схематически приведена структура жизненного цикла ВИЧ.

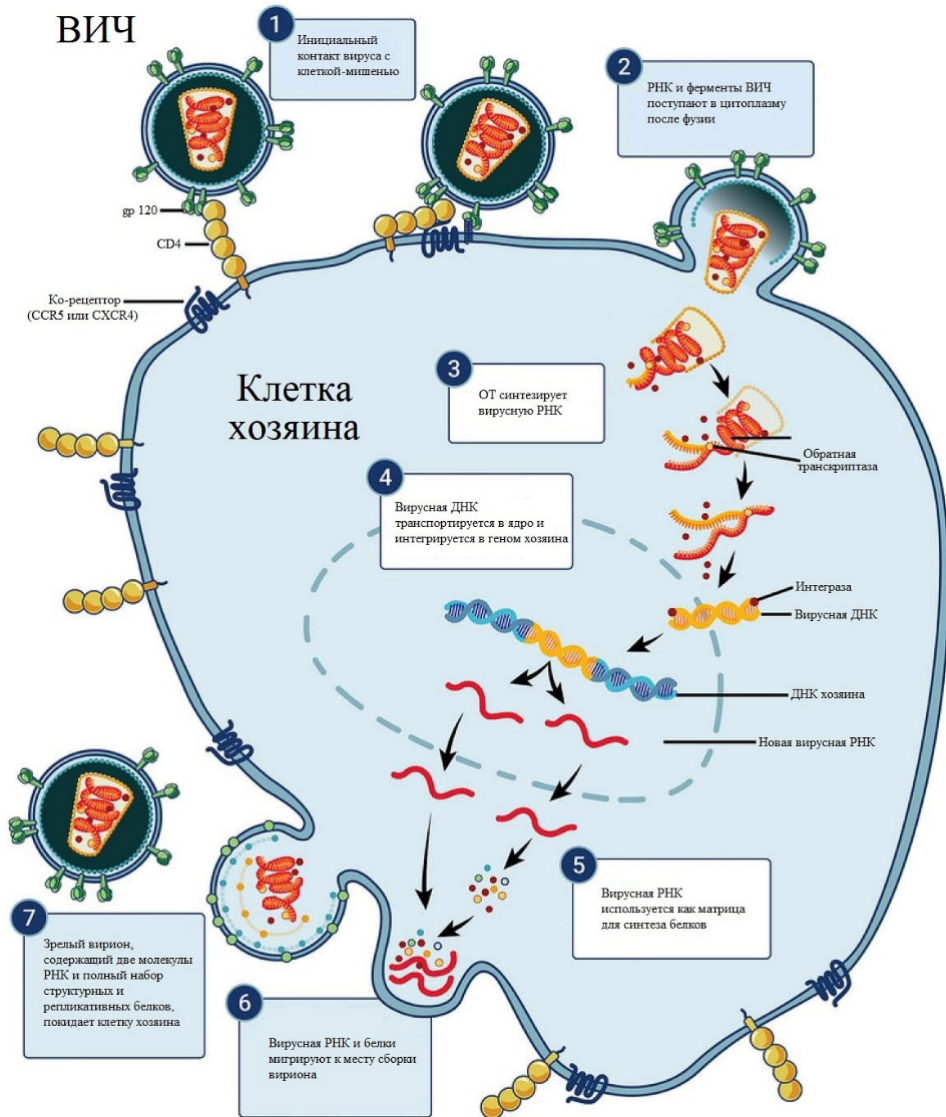


Рис. 2. Структура жизненного цикла ВИЧ

## Глава 2. Патогенез

До настоящего момента остается дискуссионным, какой тип клеток оказывается инфицированным ВИЧ первым. Во многом это зависит от реализуемого пути передачи патогена — полового, гемоконтактного или вертикального — и необходимости преодолеть конкретный барьер: вагинальную, прямокишечную слизистую оболочку или кожу полового члена. После проникновения вируса в макроорганизм, как правило, первичная репликация вируса происходит в дендритных клетках (ДК) слизистых или специализированных ДК, клетках Лангерганса (КЛ), локализованных в эпидермисе. Реализация гемоконтактного пути приводит к первичному инфицированию макрофагов, покоящихся Т-лимфоцитов и интерстициальных внутриорганных ДК. Ряд исследований показывает, что инфекционным потенциалом обладают в том числе внутриклеточно расположенные вирионы, ассоциированные с макрофагами и Т-лимфоцитами эякулята. Мужская крайняя плоть особенно богата КЛ, именно поэтому циркумцизия снижает риски инфицирования ВИЧ.

В то время как КЛ остаются в эпидермисе неподвижными, ДК после контакта с ксеноантигеном мигрируют в региональные ЛУ, где происходит инфицирование CD4<sup>+</sup>-клеток. От КЛ Т-лимфоциты могут инфицироваться в дерме, а затем также мигрировать к региональным ЛУ. Таким образом, лимфоидная ткань играет ключевую роль в распространении патогена от входных ворот по всему организму.

ВИЧ-инфекция сопровождается широким спектром нарушений иммунной системы. Описаны изменения функции почти всех звеньев клеточного и гуморального иммунитета, даже тех, которые не связаны с репликацией патогена непосредственно: нарушение сложных регуляторных связей последовательно компрометирует функции В-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток и натуральных киллеров (NK).

Большинство CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов находятся в ЛУ и лимфоидной системе кишечника (GALT, от англ. gut-associated lymphoid tissue). Острые и клинически бессимптомные стадии ВИЧ-инфекции связаны с лимфоидной гиперплазией, в то время как продвинутые стадии болезни ассоциированы с нарушением гистологической архитектуры ЛУ, развитием их гиперваскуляризации, а затем постепенной атрофией. С перечисленными процессами связано уменьшение в ЛУ числа двух ключевых типов клеток: фолликулярных дендритных клеток (локализованы в В-зоне) и фибробластических ретикулярных клеток (расположены в Т-зоне). Фолликулярные ДК ответственны за формирование иммунных реакций против новых, ранее не встречавшихся антигенов путем обучения и отбора В-лимфоцитов, а также за формирование из них клеток памяти. Фибробластические ретикулярные клетки в норме формируют трехмерный каркас ЛУ, регулируют миграцию Т-лимфоцитов и фолликулярных ДК внутри ЛУ.

Снижение числа CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов связано с двумя событиями: интенсификацией их гибели и уменьшением продукции новых клеток. ВИЧ способен прямо разрушать лимфоциты, однако на текущий момент данный механизм не считают основным: даже на продвинутых стадиях инфекции лишь около 1 % CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов периферической крови поражены патогеном. Этот процесс более активно реализуется в ЛУ и структурах системы GALT. Общий вклад прямого вирус-индуцированного цитолиза в снижение числа CD4<sup>+</sup> — около 5 %.

Иной механизм гибели иммуноцитов — индуцированный апоптоз. Он связан с цитолизом инфицированных клеток системой гранзимов — протеолитических ферментов, выделяемых CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами и NK-клетками. Вклад этого механизма в гибель CD4<sup>+</sup> — около 15—20 %.

Лидирующим по снижению CD4<sup>+</sup> является пироптоз в исходе abortивной инфекции. Его суть состоит в том, что провирусная ДНК запускает формирование инфламмосомы — мультибелкового внутриклеточного комплекса, который активируется при распознавании ксеноантигена. Гибель клетки происходит в результате работы протеолитического фермента — каспазы-1 — и сопровождается выбросом большого количества IL-1 $\beta$ , который поддерживает воспаление в очаге инфекции. Принципиальное отличие пироптоза от апоптоза — разрушение клеточной мембраны и выделение провоспалительных цитокинов в его исходе. Пироптозом объясняют гибель до 75—80 % CD4<sup>+</sup>.

Снижение продукции CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов связано с нарушением микросреды тимуса, прямым инфицированием ВИЧ CD4<sup>+</sup>-timoцитов и разрушением их путем апоптоза.

Другой важной CD4<sup>+</sup>-мишенью ВИЧ являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Циркулирующие в системном кровотоке моноциты редко оказываются инфицированными, при этом часто репликация происходит в тканевых макрофагах: микроглии ЦНС, альвеолярных макрофагах и других. Макрофаги ЛУ — источник не только новых вирионов ВИЧ, но и провоспалительных факторов в исходе пироптоза.

Наиболее изученным процессом, связанным с поражением макрофагов, является ВИЧ-энцефалит. Его патогенетической основой выступает инфицирование микроглии и периваскулярных макрофагов, что приводит к астроцитозу и церебральному васкулиту. При этом астроциты являются резервуаром ВИЧ, но не очагом репликации: зрелые вирионы в них не образуются.

Конечным результатом ВИЧ-инфекции является глубокий иммунодефицит, однако, как это ни парадоксально, она связана с гиперактивацией иммунной системы на протяжении большей части течения заболевания. Под влиянием ВИЧ-индуцированного пироптоза с течением времени деградирует GALT-система кишечника, что приводит к феномену транслокации кишечной микробиоты. Поступающие в системный кровоток молекулы липополисахарида энтеробактерий и другие ксеноантигены являются причиной постоянной активации макрофагов, Т-лимфоцитов и ДК, этот про-

цесс опосредуется Toll-like-рецепторами 4-го типа. Сохранение активации иммунитета даже среди лиц, получающих эффективную АРТ, объясняет повышенный риск сопутствующих заболеваний: атеросклеротического поражения сосудов, сахарного диабета 2-го типа, остеопороза. Помимо изменений в клеточных звеньях иммунитета ВИЧ-инфекция меняет и цитокиновое окружение: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  активируют репликацию вируса, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-10, напротив, подавляют.

Одной из важных особенностей ВИЧ является способность к формированию латентной инфекции путем сохранения провирусной ДНК в клетках хозяина в неинтегрированной форме. Это одна из ведущих причин, по которой ВИЧ на текущий момент невозможно полностью уничтожить в организме человека. Очаги латентной инфекции формируются еще в период инкубации: вирус способен инфицировать пул покоящихся неактивированных CD4<sup>+</sup>-клеток и оставаться в них в форме ДНК-провируса, когда ОТ уже завершила свою работу, но интегразы нет. Интеграция ДНК ВИЧ происходит только после активации лимфоцита. Период латентности длится от нескольких часов до нескольких дней; при отсутствии сигнала активации неинтегрированная провирусная ДНК теряет способность инициировать продуктивную инфекцию, завершающуюся сборкой вириона.

В исследованиях продемонстрировано, что пул покоящихся CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, которые несут репликативно-компетентные провирусы, сохраняется практически у всех ЛЖВ, имеющих неопределяемую ВН ВИЧ на фоне эффективной АРТ. При этом резервуары ВИЧ возникают чрезвычайно быстро: начало постконтактной химиопрофилактики через 10 дней после первичного инфицирования достоверно не предотвращает их формирования.

Патогенез ВИЧ-инфекции в мировой популяции довольно однообразен, тем не менее описаны две группы людей, иммунитет которых взаимодействует с вирусом несколько иначе: длительные непрогрессоры и элитные контроллеры. Эти схожие понятия имеют одно клинически значимое различие: ВН ВИЧ контроллеров всегда неопределяемая, ряд работ, применявших ультрачувствительные тест-системы выявляли репликацию около 1 копии/мл; нагрузка непрогрессоров определяемая и невысокая, обычно она находится в отрезке 10<sup>3</sup>—10<sup>4</sup> копий/мл. Таким образом, только контроллеры рассматриваются как неконтагиозная субпопуляция ЛЖВ. Непрогрессоры способны поддерживать уровень CD4<sup>+</sup> > 500 кл/мкл на протяжении 10 лет и более, но обычно все же начинают прием АРТ в течение жизни.

Критериями длительного непрогрессора являются:

- продолжительность инфекции  $\geq 7$  лет;
- CD4<sup>+</sup>-Т-клетки устойчиво > 500 кл/мкл;
- ВН ВИЧ < 10 000 копий/мл;
- отсутствие клинических симптомов иммунодефицита;
- отсутствие приема АРТ в анамнезе или отказ от нее более 10 лет назад.

Критериями элитного контроллера являются:

- длительность инфекции  $\geq 12$  месяцев;

- неопределяемая в стандартных тестах ВН ВИЧ (< 50 копий/мл) как минимум 3 раза подряд с интервалом не менее 3 месяцев;
- CD4<sup>+</sup>-Т-клетки устойчиво > 500 кл/мкл;
- отсутствие клинических симптомов иммунодефицита;
- отсутствие приема АРТ в анамнезе или отказ от нее более 1 года назад.

Причинами более эффективного иммунного ответа у описанных пациентов считают повышенную активность CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и NK-клеток, наличие аллелей HLA-B57, B27, а также мутацию CCR5Δ32, нарушающую внедрение вируса в клетки. Перечисленные особенности активно изучаются для формирования представления о естественном иммунном контроле над ВИЧ, а в перспективе — для разработки вакцин и методов функционального излечения.

### Глава 3. Эпидемиология

ВИЧ — малоустойчивый во внешней среде патоген. Он чрезвычайно чувствителен ко всем физическим факторам внешней среды — нагреванию, ультрафиолетовому излучению; минимальным концентрациям дезинфектантов — спирта, перекиси водорода, хлорсодержащих соединений; лизоцим слюны, пота и слез также быстро дестабилизирует суперкапсид вируса. ВИЧ выживает в течение 1—2 часов в свежих пятнах крови при комнатной температуре, но вирулентность его при этом значительно снижается. Патоген весьма чувствителен к высыханию и, как правило, при отсутствии непосредственного контакта с водой разрушается за минуты — это также связано с низкой устойчивостью суперкапсида и поверхностных гликопротеинов. При температуре холодильника 4 °С в растворах вирус сохраняется несколько суток, при заморозке — до нескольких лет. В шприцах, заполненных кровью, при комнатной температуре патоген остается вирулентным до 3 суток. Выживание вируса во внешней среде в закрытых контейнерах при комнатной температуре с сохранением контагиозности при отсутствии высыхания доказано для эякулята, вагинальных выделений и грудного молока. Предел выживаемости также ограничен 3 сутками.

На текущий момент 6 биологических жидкостей признаны научным сообществом потенциальными факторами передачи ВИЧ-инфекции:

- кровь;
- эякулят;
- преэякулят;
- влагалищные выделения;
- слизистые выделения желез прямой кишки;
- грудное молоко.

Ряд исследователей дополняет список ликвором и амниотической жидкостью. Они действительно могут содержать достаточное для инфицирования количество вирусных частиц, но случаев заражения ими при полном отсутствии контакта с кровью в литературе не описано.

Согласно принятой в РФ классификации Л. В. Громашевского, ВИЧ-инфекция относится к болезням с контактным механизмом передачи. Сочетание механизма и факторов передачи определяет многообразие путей передачи патогена: выделяют половой, парентеральный, вертикальный пути передачи.

Половой путь реализуется в ходе вагинального, анального и орального секса. Гетеросексуальный вагинальный половой акт на сегодняшний день — основной вариант инфицирования ВИЧ-инфекцией в мире. Наиболее эффективным среди прочих в отношении передачи ВИЧ является анальный половой акт: риск инфицирования у пассивного партнера составляет ~1,38%, у активного — ~0,11%. При вагинальном сексе риск инфицирования женщины — ~0,08%, мужчины — ~0,04%. Риск передачи патогена при всех типах орального секса не превышает 0,01%.

Парентеральный путь передачи реализуется в ходе медицинских манипуляций (инъекции, эндоскопические исследования, стоматологическое лечение, хирургические операции) и парентерального употребления ПАВ. Риск передачи при уколах иглой, контаминированной кровью ЛЖВ, в медицинских учреждениях определяют на уровне ~0,08 %, совместное применение шприцов для введения наркотиков связано с риском передачи в ~0,63 % за один акт. Переливание крови от ЛЖВ ассоциировано с вероятностью передачи ВИЧ величиной до 90 %.

В рамках вертикального пути передачи выделяют 3 его варианта: пренатальный с инфицированием плода через плаценту, интранатальный, реализуемый в родах, и постнатальный, связанный с грудным вскармливанием. Риск трансплацентарной передачи ВИЧ от матери без АРТ составляет ~5—10 %, в родах при тех же условиях — ~15—30 %, при вскармливании — ~5—15 % за весь совокупный период кормления и ~0,01—0,05 % за 1 акт.

В общемировой популяции выделяют уязвимые в отношении ВИЧ контингенты. К ним относятся социальные группы с повышенной медианной распространенностью ВИЧ-инфекции, которая связана с маргинализацией и дискриминацией таких людей. Распространенность ВИЧ-инфекции среди них составляет:

- 7,6 % среди мужчин, имеющих секс с мужчинами;
- 2,7 % среди работников коммерческого секса;
- 7,1 % среди потребителей инъекционных наркотиков;
- 8,5 % среди трансгендеров;
- 1,4 % среди заключенных.

На смену глобальной цели 90—90—90 %, принятой UNAIDS в 2014 г., в 2020 г. постулированы новые целевые значения: 95 % ЛЖВ должны знать о своем статусе, 95 % из них получать АРТ и 95 % от последних иметь подавленную ВН ВИЧ. Согласно данным мировой статистики, медианные значения заданных показателей к 2024 г. составили:

- 63—87—86 % среди детей до 15 лет;
- 92—91—95 % среди женщин старше 15 лет;
- 84—87—94 % среди мужчин старше 15 лет;
- 87—89—94 % во всей популяции.

Среди всех ЛЖВ в мире (без учета каскадной зависимости) 87 % знали о своем статусе, 77 % получали терапию и 73 % имели подавленную ВН ВИЧ. Расширение охвата мировой популяции тестированием и лечением закономерно снижает темпы прироста числа новых случаев болезни: с 2,9 млн случаев в 2000 г. до 1,3 млн случаев в 2024 г. — и количество смертей, ассоциированных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции: с 1,8 млн до 630 тыс. в те же годы.

## Глава 4. Клиническая классификация

ВИЧ-инфекция — многостадийное заболевание с широким спектром клинических проявлений, связанных с глубиной иммунодефицита и интенсивностью репликации патогена. На сегодняшний день существует несколько параллельных классификаций, учитывающих особенности клиники и числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в системном кровотоке. Наиболее широко в мире используют систему стадирования CDC, нашедшую широкое применение в экономически развитых странах, и систему ВОЗ, рекомендованную для регионов с ограниченными ресурсами. В РФ традиционно применяется Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции в редакции от 2006 г. Обновленная классификация CDC, представленная в таблице 1, при определении стадии учитывает иммунологические и клинические данные.

Таблица 1

Обновленная классификация клинических стадий  
ВИЧ-инфекции по CDC

Стадия	Лабораторные данные	Клинические данные
Стадия 0 (серо- негативная)	<b>A.</b> Отрицательный или неопределенный результат серологического теста на АТ к ВИЧ в течение 180 суток до первого положительного результата или <b>B.</b> Положительные результаты серологического теста на p24 или молекулярно-биологического теста на РНК или прегеномную ДНК ВИЧ, полученные после или не более чем за 180 суток до отрицательного или неопределенного теста на АТ к ВИЧ	Не требуются (при отсутствии СПИД-ассоциированных состояний)
Стадия 1	<b>A.</b> Лабораторно верифицированная ВИЧ-инфекция и <b>V1.</b> Абсолютное число CD4 <sup>+</sup> > 500 кл/мкл или <b>V2.</b> Относительное число CD4 <sup>+</sup> > 29 %	Не требуются (при отсутствии СПИД-ассоциированных состояний)
Стадия 2	<b>A.</b> Лабораторно верифицированная ВИЧ-инфекция и <b>V1.</b> Абсолютное число CD4 <sup>+</sup> 200—499 кл/мкл или <b>V2.</b> Относительное число CD4 <sup>+</sup> 14—28 %	Не требуются (при отсутствии СПИД-ассоциированных состояний)

Стадия	Лабораторные данные	Клинические данные
Стадия 3 (СПИД)	<b>A.</b> Лабораторно верифицированная ВИЧ-инфекция <b>и</b> <b>В1.</b> Абсолютное число CD4 <sup>+</sup> < 200 кл/мкл <b>или</b> <b>В2.</b> Относительное число CD4 <sup>+</sup> < 14 %	или <b>В3.</b> СПИД-ассоциированное состояние
Неуточненная стадия	<b>A.</b> Лабораторно верифицированная ВИЧ-инфекция <b>и</b> <b>В1.</b> Абсолютное число CD4 <sup>+</sup> неизвестно <b>и</b> <b>В2.</b> Относительное число CD4 <sup>+</sup> неизвестно	и <b>В3.</b> Наличие СПИД-ассоциированных состояний не уточнялось

При одновременном соответствии критериям различных стадий в диагноз устанавливается наибольшая. Номер стадии в течение жизни не снижается: даже после старта эффективной АРТ, достижения целевых значений CD4<sup>+</sup> и подавленной ВН ВИЧ он будет соответствовать точке наиболее глубокого иммунодефицита в анамнезе пациента.

Классификация ВОЗ, представленная в таблице 2, также учитывает клиническую картину, количество CD4<sup>+</sup> и наличие лабораторно верифицированных вторичных заболеваний. Она имеет трехступенчатую структуру, которая позволяет установить стадию болезни в зависимости от доступа к тем или иным диагностическим тестам. Неуточненная стадия инфекции не выделяется.

Таблица 2

### Классификация клинических стадий ВИЧ-инфекции по ВОЗ для взрослых

<b>Этап I.</b> Клиническая диагностика без доступа к иммунологическим тестам и методам выявления вторичных заболеваний	
Симптомы, связанные с ВИЧ-инфекцией	Стадия
Отсутствуют	1
Умеренные	2
Выраженные	3
Тяжелые	4
<b>Этап II.</b> Диагностика с учетом иммунологических данных, без доступа к методам выявления вторичных заболеваний	
Абсолютные или относительные числа CD4 <sup>+</sup>	Стадия
> 500 кл/мкл	1
350—500 кл/мкл	2
200—349 кл/мкл	3
< 200 кл/мкл или < 15 %	4

<b>Этап III. Диагностика с учетом методов выявления вторичных заболеваний</b>	
Клиническое состояние	Стадия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бессимптомное течение</li> <li>• Персистирующая генерализованная лимфаденопатия</li> </ul>	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• СМТ &lt; 10 %</li> <li>• Рецидивирующие заболевания ЛОР-органов: синуситы, тонзиллиты, средние отиты, фарингиты</li> <li>• Опоясывающий герпес</li> <li>• Ангулярный стоматит</li> <li>• Рецидивирующий афтозный стоматит</li> <li>• Зудящая папулезная сыпь</li> <li>• Себорейный дерматит</li> <li>• Микозы ногтей</li> </ul>	2
<b>Этап III. Диагностика с учетом методов выявления вторичных заболеваний</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• СМТ &gt; 10 %</li> <li>• Необъяснимая иными причинами хроническая диарея более 1 месяца</li> <li>• Необъяснимая иными причинами интермиттирующая или постоянная лихорадка &gt; 37,6 °С более 1 месяца</li> <li>• Персистирующий орофарингеальный кандидоз</li> <li>• Волосистая лейкоплакия языка</li> <li>• Туберкулез легких</li> <li>• Тяжелые бактериальные инфекции: пневмония, эмпиема, пиомиозиты, остеомиелиты, артриты, менингиты, бактериемия</li> <li>• Острый некротизирующий язвенный стоматит, гингивит или периодонтит</li> <li>• Необъяснимые иными причинами анемия (80 г/л), нейтропения (&lt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/л) или хроническая тромбоцитопения (&lt; 50 × 10<sup>9</sup>/л)</li> </ul>	3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кахексия</li> <li>• Пневмоцистная пневмония</li> <li>• Возвратные тяжелые бактериальные пневмонии (не менее 2 эпизодов за 12 месяцев)</li> <li>• Хронические ВПГ-инфекции: орофарингеальной / генитальной / ано-ректальной локализации или висцеральное поражение любой продолжительности и локализации</li> <li>• Кандидозный эзофагит, трахеит, бронхит, пневмония</li> <li>• Внелегочный туберкулез</li> <li>• Саркома Капоши</li> <li>• ЦМВ-инфекция любой локализации</li> <li>• Церебральный токсоплазмоз</li> <li>• ВИЧ-энцефалит</li> <li>• Внелегочный криптококкоз, в том числе менингит</li> <li>• Генерализованные микобактериозы</li> <li>• ПМЛ</li> <li>• Хронический криптоспоридиоз и изоспороз</li> <li>• Генерализованные микозы (кокцидиомикоз и гистоплазмоз)</li> <li>• Возвратная сальмонеллезная бактериемия</li> <li>• Лимфомы: церебральные или В-клеточные неходжкинские</li> <li>• Инвазивный РШМ</li> <li>• Генерализованный атипичный лейшманиоз</li> <li>• ВИЧ-ассоциированная нефропатия и кардиомиопатия</li> </ul>	4

Установление стадии происходит в соответствии с доступом к тем или иным диагностическим возможностям. Каждый последующий этап имеет большее значение, чем предыдущий: так, сниженное число клеток у бессимптомного пациента не позволяет установить ему 1-ю стадию болезни, равно как диагностированный туберкулез легких при числе  $CD4^+$ , равном 380 кл/мкл, является основанием для верификации 3-й стадии, а не 2-й. Достигнутая однажды на пике иммунодефицита стадия болезни в течение жизни также не снижается.

Российская классификация ВИЧ-инфекции, представляющая собой модифицированную систему стадирования В.И. Покровского, опирается на клинические проявления заболевания и не учитывает число  $CD4^+$  и ВН ВИЧ. Она представлена пятью стадиями, которые отражают последовательное прогрессирование иммунодефицита пациента.

**Стадия 1. Стадия инкубации.** Соответствует периоду времени между первичным инфицированием и проявлением инфекции в виде выработки антител и/или манифестации клинических симптомов. К настоящему моменту в практике почти не используется при постановке диагноза, что связано с особенностями лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции в РФ. Данная стадия часто соответствует периоду серологического окна, которое не предусматривает необходимости применения методов обнаружения антигенов вируса или его нуклеиновых кислот. В случае отрицательных или неопределенных результатов анализа на АТ к ВИЧ рекомендуют ретестирование с применением тех же методов исследования.

Инкубация ВИЧ-инфекции длится от 2 недель до 3 месяцев, в редких случаях до 1 года. При этом период серологического окна продолжается от 3 недель до 3 месяцев, поэтому сроки инкубации более 12 недель обычно регистрируют в регионах с ограниченным доступом к серологической диагностике заболевания.

В стадии инкубации диагноз тем не менее может быть верифицирован серологическими методами путем обнаружения антигена вируса — как правило, применяют тест-системы на нуклеокапсидный белок р24, и молекулярно-биологическими методами с помощью выявления вирусной РНК в плазме крови или провирусной ДНК в  $CD4^+$ -лимфоцитах.

**Стадия 2. Стадия первичных проявлений.** Развивается после выработки антител к ВИЧ и/или с дебютом клинических симптомов острой ВИЧ-инфекции, в зарубежной традиции часто называемой острым ретровирусным синдромом. Продолжительность ее дискутабельна, но максимальные сроки, как правило, обозначают на уровне 12 месяцев после первичного обнаружения антител.

Данная стадия может протекать в нескольких клинических вариантах.

**Стадия 2А — бессимптомная.** Проявляется исключительно в виде выработки АТ к ВИЧ. Клинические признаки острой ВИЧ-инфекции или вторичных заболеваний отсутствуют.

**Стадия 2Б — острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.** Чаще всего протекает в форме мононуклеозоподобного синдрома, сопровождаю-

щегося классической пентадой симптомов: лихорадкой, тонзиллофарингитом, гепатоспленомегалией, полилимфаденопатией и выявлением атипичных мононуклеаров в КАК, которая может быть проявлена полностью или частично. От классического ВЭБ-ассоциированного мононуклеоза острую ВИЧ-инфекцию отличает более частое выявление признаков экзантемы и диарейного синдрома. Сыпь обычно характеризуют как «кореподобную» или «краснухоподобную»: высыпные элементы пятнисто-папулезные, розового цвета с тенденцией к слиянию, локализованы, как правило, на покровах передней поверхности грудной клетки, реже на передней брюшной стенке, проксимальных отделах верхних и нижних конечностей. Разрешается экзантема через мелкопластинчатое шелушение. Реже элементы имеют вид уртикарий или петехий. Перечисленные элементы могут выявляться в виде экзантемы на слизистых оболочках ротовой полости. На рисунке 3 представлена типичная сыпь, определяемая у пациентов с ВИЧ-инфекцией стадии 2А.



Рис. 3. Экзантема при острой ВИЧ-инфекции

Синдром полилимфаденопатии характеризуют увеличением лимфоузлов до 1 см и более как минимум в 2 группах, анатомически не связанных между собой, без учета паховых. Паховые ЛУ традиционно не оценивают при подсчете в связи с высокой антигенной нагрузкой бактериальной природы из органов мочеполовой системы.

В редких случаях стадия 2Б осложняется серозным менингитом, сопровождаемым общемозговой и менингеальной симптоматикой, а также неспецифическими изменениями общего анализа ликвора: нарушением прозрачности, повышением цитоза выше  $6 \times 10^6/\text{л}$  за счет лимфоцитарного компонента, нарастанием белка выше 0,33 г/л при нормальном уровне глюкозы.

Симптомы острой ВИЧ-инфекции, в том числе менингеальные, связаны исключительно с иммунной реакцией макроорганизма на репликацию

впервые встреченного вирусного патогена, а не с его цитопатическим действием. На фоне высокой ВН ВИЧ (обычно не менее  $10^5$  копий/мл и вплоть до  $10^7$  и более) наблюдают транзиторное снижение  $CD4^+$ , оно, однако, при данном варианте течения не имеет клинического значения.

Симптомы острой ВИЧ-инфекции в различных комбинациях наблюдаются лишь у 15—30 % пациентов, при этом дебют клинической картины часто опережает появление специфических АТ к ВИЧ. Неспецифические проявления стадии 2Б объясняют необходимость ретестирования на ВИЧ реконвалесцентов классического ВЭБ-ассоциированного мононуклеоза и мононуклеозоподобных синдромов, сопровождающих течение острых инфекций, вызванных ЦМВ, ВПГ-6 и *T. gondii*. Его рекомендуют проводить через 3 месяца после начала болезни — по максимальному сроку серологического окна ВИЧ-инфекции.

**Стадия 2В — острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями.** Отмечают у 10—15 % пациентов в случае, когда на фоне транзиторного снижения  $CD4^+$  манифестируют вторичные заболевания. Как правило, диагностируют патологию кожи и слизистых оболочек: ВПГ-инфекции, опоясывающий герпес, орофарингеальный или вульвовагинальный кандидоз, бактериальные тонзиллиты, синуситы, пневмонии. В редких случаях стадия 2В проявляется более тяжелыми состояниями, соответствующими критериям СПИД-ассоциированных: кандидозный эзофагит, бронхит, ПП и другие.

Стадия 2В, как правило, кратковременна, ее продолжительность редко превышает 3 недели, в исключительных случаях составляет до нескольких месяцев. У подавляющего числа людей все варианты 2-й стадии заболевания закономерно переходят в 3-ю.

**Стадия 3. Субклиническая.** Развивается в исходе острой инфекции после формирования низкоэффективного иммунного ответа макроорганизма в отношении ВИЧ. Он снижает интенсивность репликации: ВН в этой стадии, как правило, не превышает  $5 \times 10^5$  копий в мл, при этом имеет место постепенное снижение уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов в среднем со скоростью 50 кл/мкл в год. Продолжительность ее широко варьируется и зависит от индивидуальных особенностей иммунного ответа пациента — медианное значение для общемировой популяции ЛЖВ определено на уровне 7 лет. В редких случаях, например в группе длительных непрогрессоров, она может превышать десятки лет.

Несмотря на название, на этой стадии все же может определяться один клинический симптом заболевания — персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Ее физикальные критерии аналогичны описанным для стадии 2Б.

**Стадия 4. Стадия вторичных заболеваний.** Развивается в исходе неуклонного снижения числа  $CD4^+$ , которое имеет своим результатом развитие вторичных заболеваний инфекционной и неопластической этиологии. Эти состояния могут дебютировать на фоне сохраняющейся лимфаденопатии.

Стадия протекает в нескольких клинических вариантах.

**Стадия 4А.** Развивается через 6—7 лет после инфицирования и характеризуется числом  $CD4^+$  около 350 кл/мкл. Она характеризуется бактериальными, вирусными и грибковыми поражениями кожных покровов и слизистых оболочек, верхних дыхательных путей, нередко эти состояния рецидивирующие, поэтому требуют значительных энергетических ресурсов макроорганизма для борьбы с ними, что с течением времени приводит к снижению массы тела пациента.

Типичными примерами вторичных заболеваний на этой стадии являются **бактериозы:**

- рецидивирующие лакунарные и фолликулярные ангины, синуситы;
- стафилококковые и стрептококковые фолликулиты, импетиго, эктима.

**Вирусные инфекции:**

- лабиальный и аногенитальный герпес;
- опоясывающий герпес.

**Микозы:**

- орофарингеальный и вульвовагинальный кандидоз;
- грибковые поражения кожи и ногтей;
- себорейный дерматит.

**Конституциональные изменения:**

- снижение массы тела  $< 10\%$ .

Отдельно стоит упомянуть, что кандидоз пищевода у ЛЖВ рассматривают как висцеральное поражение и его выявление у пациента с ВИЧ без других объективных на то причин (например, синдром зависимости от алкоголя, сопровождаемый частой рвотой в периоды абстиненции) является основанием для установления стадии 4В.

**Стадия 4Б.** Выявляется у людей, инфицированных в течение 7—10 лет, когда число  $CD4^+$ -лимфоцитов находится в интервале 200—350 в 1 мкл. Критериям данной стадии соответствует довольно узкий набор состояний, которые не могут быть отнесены к критериям 4А и 4В.

Ими являются **бактериальные инфекции:**

• локализованные формы туберкулеза, ограниченные либо только органами дыхания (легкими, бронхами, внутригрудными лимфоузлами), либо **одной** внелегочной локализацией.

**Вирусные инфекции:**

- распространенные формы опоясывающего герпеса.

**Неоплазии:**

- локализованные формы саркомы Капоши.

**Конституциональные изменения:**

• необъяснимое иными причинами снижение массы тела  $> 10\%$ ;

• необъяснимые иными причинами лихорадка или диарея в течение более 1 месяца.

**Стадия 4В.** Связана с длительностью персистенции ВИЧ около 10—12 лет и количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Подобная глу-

бина иммунодефицита ассоциирована с тяжелыми, нередко угрожающими жизни заболеваниями внутренних органов инфекционной и неопластической этиологии.

Среди них выделяют **бактериозы**:

- генерализованный туберкулез с вовлечением органов дыхания и минимум одной внелегочной локализацией либо с более чем одной внелегочной локализацией при интактных органах дыхания;

- микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями;
- возвратные пневмонии (не менее 2 эпизодов за 12 месяцев);
- сальмонеллезные нетифоидные септицемии.

**Вирусные болезни**:

- ЦМВ-инфекция: локализованная (в виде ретинита) и генерализованная с сочетанным поражением других органов;

- любые висцеральные поражения, обусловленные ВПГ-1,2;
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- ВИЧ-энцефалит.

**Микозы**:

- висцеральный кандидоз с поражением пищевода, трахеи, бронхов, легких;

- криптококкоз;
- кокцидиомикоз;
- пневмоцистная пневмония;
- гистоплазмоз, генерализованный или внелегочный.

**Протозоозы**:

- церебральный токсоплазмоз;
- криптоспоридиоз и изоспороз с диареей > 1 месяца.

Злокачественные новообразования:

- инвазивный РШМ;
- распространенная и генерализованная саркома Капоши;
- лимфома Беркитта и другие В-клеточные неходжкинские лимфомы;
- иммунобластные лимфомы;
- первичные лимфомы мозга.

Положение термина СПИД в системе отечественной классификации неоднозначно ввиду того, что под его определение попадают состояния, связанные не только со стадией 4В, но и частично с 4Б. В РФ понятие СПИДа юридически закреплено в приказе Минздравсоцразвития от 17 марта 2006 г. № 166 и может быть использовано при выявлении любого состояния, соответствующего критериям стадии 4В, а также любой формы саркомы Капоши и любой формы туберкулеза. Вынесение его в клинический диагноз на текущий момент не рекомендовано.

**Стадия 5. Терминальная.** Была введена в клиническую классификацию до широкого распространения АРТ и на текущий момент полностью выведена из употребления.

## Глава 5. Формулировка диагноза

При формулировке диагноза помимо названия болезни необходимо указать ее стадию. При условии первичного выявления в диагноз вносят номер и дату верификационного теста. В случае стадий 2 и 3 далее обозначают дату старта или рестарта терапии.

Для продвинутых стадий инфекции в диагнозе указывают фазу заболевания: ремиссии или прогрессирования. И та, и другая могут иметь место как без АРТ, так и на фоне ее приема, за фазой аналогично выносят дату начала или возобновления лечения. Далее указывают весь список вторичных заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитом, обычно их перечисляют в порядке от клинически наиболее значимых к менее значимым. Ввиду того что стадия ВИЧ-инфекции никогда не понижается, все данные о перенесенной в прошлом вторичной патологии должны быть обозначены в диагнозе.

### **Примеры:**

ВИЧ-инфекция, впервые выявленная, стадия 2Б (иммуноблот №25701 от 01.12.2023 г.). Старт АРТ от 25.12.2023 г.

ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования без АРТ. Рестарт АРТ от 13.12.2023 г. Вторичные заболевания: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. Инфильтративный туберкулез верхнедолевого бронха справа, КУМ (+). МЛУ [HR]. Локализованная саркома Капоши кожных покровов передней поверхности средней трети правой голени. СМТ > 10%. Орофарингеальный кандидоз.

ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования без АРТ. Рестарт АРТ от 15.12.2024 г. Вторичные заболевания: генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. Туберкулез внутригрудных и внутрибрюшных ЛУ в фазе инфильтрации. Туберкулезный менингоэнцефалит. Туберкулома левого полушария мозжечка. КУМ (+). МЛУ [SHR]. Кахексия. ЦМВ-ретинит обоих глаз с исходом в слепоту (от 2020 г.).

## Глава 6. Принципы верификации диагноза

Диагностический алгоритм установления ВИЧ-инфекции состоит из двух этапов: скринингового и подтверждающего.

**I этап.** Направлен на выявление АТ к поверхностному гликопротеину gp120 методом иммуноферментного анализа (ИФА) или иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА). На текущий момент это исследование проводится одновременно и совместно с выявлением вирусного АГ, белка р24, выступающего структурным компонентом нуклеокапсида, методы при этом используются те же — ИФА или ИХЛА.

Отрицательный результат при первой постановке является окончательным, после проведения анализов образец признают не содержащим АТ к ВИЧ и его АГ. Полученный результат действителен в течение 1 месяца после выдачи.

Если получен положительный результат в первом анализе, исследование проводится последовательно еще 2 раза в той же тест-системе с той же сывороткой. Если получены два положительных результата из трех постановок, сыворотка расценивается как первично-положительная и направляется в референс-лабораторию для дальнейшего исследования.

**II этап.** Первично положительная сыворотка повторно исследуется в ИФА или ИХЛА во второй тест-системе другого производителя. При получении положительного результата сыворотка переставляется в третьей тест-системе. Вторая и третья системы должны превосходить по чувствительности и специфичности скрининговую.

При получении отрицательного результата во второй и третьей тест-системах выдается заключение об отсутствии в сыворотке АТ к ВИЧ и его АГ. При положительном результате во втором и/или третьем тесте сыворотку исследуют в подтверждающем исследовании, в качестве которого используют иммуноблоттинг.

Если получены отрицательные / неопределенные результаты в подтверждающем тесте, при условии отрицательных во второй и третьей тест-системах ИФА/ИХЛА, повторное исследование, воспроизводящее все этапы алгоритма, проводят через 3 месяца.

Если получены отрицательные/неопределенные результаты в подтверждающем тесте, при условии положительных во второй и третьей тест-системах ИФА/ИХЛА, повторное исследование назначают через 2 недели.

В диагностически сложных случаях в дополнение к иммуноблоту могут быть использованы ПЦР-тесты, выявляющие вирусную РНК в сыворотке или провирусную ДНК в CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах. Особенно активно этот метод используется у детей первого года жизни, рождающихся в инкубационном периоде инфекции.

## Глава 7. Классификация антиретровирусных препаратов и принципы антиретровирусной терапии

Принципы антиретровирусной терапии сводятся к четырем тезисам.

• **Добровольность** — осознанное участие пациента в принятии решений о начале лечения и его продолжении, основанное на понимании необходимости приема терапии и возможных нежелательных явлениях, возникающих на ее фоне. Выражается подписанным добровольным информированным согласием.

• **Своевременность** — как можно более раннее начало лечения.

• **Адекватность** — тщательный выбор препаратов, оптимальных для данного пациента с учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий.

• **Непрерывность** — прием АРТ на текущем этапе продолжается пожизненно.

В настоящее время выделяют 7 классов АРВП, различающихся по мишеням действия в структуре жизненного цикла. Среди всего многообразия выделяют:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) — конкурентно блокируют фермент за счет взаимодействия с его активным центром. Являются пролекарствами.

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) — работают по принципу аллостерического неконкурентного ингибирования. Взаимодействуют с ОТ вне ее активного центра, вызывая конформационные изменения в молекуле фермента. Не являются пролекарствами.

3. Ингибиторы протеазы (ИП) — блокируют работу фермента, гидролизующего молекулу-предшественник р55 на два структурных протеина ВИЧ: белок нуклеокапсида р24 и матриксный белок р17.

4. Ингибиторы интегразы (ИИ) — нарушают функцию фермента, внедряющего провирусную ДНК в геном клетки макроорганизма.

5. Ингибиторы фузии — блокируют слияние фосфолипидного бислоя суперкапсида и цитолеммы. Единственный представитель класса — энфувиртид — на текущий момент практически вышел из употребления в связи с низкой иммунологической и вирусологической эффективностью.

6. Блокаторы CCR5 — связываясь с корецептором CCR5, нарушают инициацию процесса фузии суперкапсида и цитолеммы.

7. Ингибиторы капсида — стабилизируют нуклеокапсид, препятствуя выходу из него нуклеопротеина после проникновения вируса в клетку, нарушают транспорт провирусной ДНК в ядро через нуклеопоры и ингибируют самосборку р24 в конические структуры на этапе формирования вириона. Единственный представитель класса — ленакапавир — не зарегистрирован в РФ.

В таблице 3 приведены основные антиретровирусные препараты, применяемые в качестве этиотропной терапии, их дозировки и наиболее распространенные нежелательные явления.

**Антиретровирусные препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции,  
и их побочные эффекты**

Препарат	Кожа	ЖКТ	ССС	ОДС	МПС	НС	Метаб.	Другие
<i>НИОТ (Г — производные гуанозина, Т — тимидина, Ц — цитидина, А — аденозинмонофосфата)</i>								
(Г) Абакавир (АВС) 600 мг 1 раз в сутки или 300 мг 2 раза в сутки	Сыпь	Тошнота Диарея	ИБС	—	—	—	—	ГЗТ у людей с HLA В*57:01
(Г) Зидовудин (АЗТ) 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки (Г) Фосфазид (рhAZT) 400 мг 2 раза в сутки	Пигмента- ция ногтей	Тошнота Стеатоз	—	Миопатии Рабдомиолиз	—	—	Липоа- трофия Дисли- пидемия Гиперлак- татемия	Анемия
(Ц) Ламивудин (ЗТС) 300 мг 1 раз в сутки	—	—	—	—	—	—	—	—
(Ц) Эмтрицитабин (FTC) 200 мг 1 раз в сутки	—	—	—	—	—	—	—	—
(А) Тенофовира дизопрок- сила фуемарат (ТДФ) 300 мг 1 раз в сутки	—	Гепатит	—	↓ МПК	↓ СКФ С-м Фан- кони	—	—	—
(А) Тенофовира дизопрок- сила алафенамид (ТАФ) 25 мг 1 раз в сутки	—	—	—	—	—	—	Набор веса	—

НИОТ (ФКД — фиксированная комбинация доз — два и более ЛС, заключенные в одну таблетку): EFV — препарат I поколения, остальные — II									
Эфавиренз (EFV)	Сыпь	Гепатит				Депрессия Бессонница Головная боль	Дислипидемия Гинекомастия	↓ 25(OH)- формы витамина D	
600 мг 1 раз в сутки или 400 мг 1 раз в сутки (реже нежелательные явления, но неприменим для пациен- тов с туберкулезом и беременных)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Этравирин (ETV)	Сыпь	—	—	—	—	—	—	—	—
200 мг 2 раза в сутки									
Элсульфавирин (ESV)	Сыпь	Тошнота Диарея Гепатит	—	—	—	Депрессия Бессонница Головная боль	—	—	—
20 мг 1 раз в сутки. Доступен в том числе в виде ФКД (TDF/FTC/ESV; 245/200/20)									
Рилпивирин (RPV)	Сыпь	Гепатит	—	—	—	Депрессия Бессонница Головная боль	—	—	—
25 мг 1 раз в сутки. В РФ доступен только в виде ФКД «Эвиллера» (TDF/FTC/RPV; 300/200/25)									
Доравирин (DOR)	—	—	—	—	—	Бессонница Головная боль	—	—	—
100 мг 1 раз в сутки. В РФ доступен в том числе в виде ФКД «Делст- риго» (TDF/3ТС/DOR; 245/300/100)									

Препарат	Кожа	ЖКТ	ССС	ОДС	МПС	НС	Метаб.	Другие
<i>ИП (используются преимущественно бустированные ритонавиром (r) формы: бустер ингибирует СУРЗА4, повышая концентрацию ИП)</i>								
Атазанавир (ATV) 400 мг 1 раз в сутки. В форме ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки	—	Тошнота Диарея Желтуха Холестераз	—	—	↓ СКФ МКБ	—	Дислипидемия	—
Лопинавир (LPV/r) 400/100 мг 2 раза в сутки	—	Тошнота Диарея	ИБС	—	↓ СКФ	—	Дислипидемия	—
Дарунавир (DRV +r) 800/100 мг 1 раз в сутки или 600/100 мг 2 раза в сутки, при резистентности к другим ИП	Сыпь	Тошнота Диарея	ИБС	—	МКБ	—	Дислипидемия	—
<i>ИИ (в данной группе в качестве бустера используют другой ингибитор СУРЗА4 — кобицистат (c)):</i>								
<i>RAL и EVG — I поколение, остальные — II</i>								
Ралтегравир (RAL) 400 мг 2 раза в сутки	—	Тошнота	—	Миопатии	—	Бессонница Головная боль	Набор веса	ГЗТ
Элвитегравир (EVG/c) 150 мг 1 раз в сутки. В РФ доступен только в виде ФКД «Генвоя» (TAF/FTC/ EVG/c: 10/200/150/150)	—	Тошнота Диарея	—	Раβδοмиолиз	↓ СКФ	Бессонница Головная боль	Набор веса	—
Долутегравир (DTG) 50 мг 1 раз в сутки. 2 раза в сутки при совместном назначении с рифампицином или карбамазепином	Сыпь	Тошнота	—	—	↓ СКФ	Бессонница Головная боль	Набор веса	ГЗТ

Биктегравир (BIC) 50 мг 1 раз в сутки. В РФ доступен только в виде ФКД «Биктарви» (TAF/FTC/BIC:25/200/50)	—	—	—	—	—	—	—	Набор веса	—
Каботегравир (SAB) применяется только в виде двойной терапии с RPV. <b>Этап 1. Стартовая пероральная терапия</b> (1 мес.): SAB 30 мг + RPV 20 мг 1 раз в сутки. <b>Этап 2. Продолжение в виде инъекционной терапии.</b> <b>Нагрузочная доза:</b> SAB 600 мг (3 мл) + RPV 900 мг (3 мл) в/м однократно. <b>Поддерживающая доза:</b> SAB 400 мг (2 мл) + RPV 600 (2 мл) мг в/м 1 раз в 4 недели или SAB 600 мг + RPV 900 мг в/м 1 раз в 8 недель	Раздражение в месте инъекции	—	—	—	—	—	—	Бессонница Головная боль	Пирексия
<i>Ингибиторы фузии</i>									
Энфувиртид (ENF) 90 мкг 2 раза в сутки п/к	Раздражение в месте инъекции	—	—	—	—	—	—	—	Гиперчувствительность

Препарат	Кожа	ЖКТ	ССС	ОДС	МПС	НС	Метаб.	Другие
<i>Блокаторы ССR5</i>								
Маравирок (MVC) 300 мг 2 раза в сутки. Совместный прием с ИП (ингибиторы Сур3А4): 150 мг 2 раза в сутки. Совместный прием с EFV или ETV (индукторы Сур3А4): 600 мг 2 раза в сутки	—	Гепатит	Постуральная гипотензия	—	—	—	—	—
<i>Ингибиторы капсида — не зарегистрированы в РФ</i>								
Ленакапавир (LEN) <b>Этап 1. Стартовая пероральная терапия:</b> <b>День 1:</b> 600 мг 1 раз в сутки (две таблетки). <b>День 2:</b> 600 мг 1 раз в сутки. <b>День 8:</b> 300 мг 1 раз в сутки (одна таблетка). <b>Этап 2. Продолжение в виде инъекционной терапии.</b> <b>День 15:</b> п/к 927 мг (1,5 мл суспензии). Введение повторяют каждые 26 недель (6 месяцев)	Раздражение в месте инъекции	—	—	—	—	—	—	—

В состав нуклеозидной основы инициальной схемы, как правило, включают цитидиновое производное — ЗТС или FTC — и НИОТ-заменитель другого азотистого основания. Одновременное применение аналогов одного и того же нуклеозида провоцирует конкуренцию за активирующие их киназы и снижение результирующих концентраций. В качестве предпочтительного второго НИОТ, при отсутствии к нему противопоказаний, выступает TDF.

Цитидиновые производные — наиболее безопасные НИОТ среди всех прочих с наименьшей распространенностью нежелательных явлений. Вместе с тем их широкое применение влечет за собой наибольшую частоту мутаций резистентности к ним среди циркулирующих штаммов ВИЧ. Самая частая — M184V — одновременно с устойчивостью вируса к ЗТС и FTC повышает его чувствительность к TDF.

## Глава 8. Подбор инициальной схемы антиретровирусной терапии

Наивным по АРТ ЛЖВ обычно назначают терапию из тройных пероральных схем, в базе которых лежит нуклеозидная основа, представленная двумя лекарственными средствами из группы НИОТ. Третьим препаратом выступает одна молекула из группы ННИОТ, ИП, ИИ или блокаторов ССR5. В таблице 4 приведены схемы лечения, рекомендованные протоколами Национальной вирусологической ассоциации РФ и Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского.

Таблица 4

**Схемы АРТ для взрослых, рекомендованные в РФ  
(через «/» обозначены препараты, заключенные в ФКД)**

Предпочтительные	Альтернативные	Возможные
TDF + 3TC + EFV или TDF/3TC/EFV	TDF + 3TC + EFV 400	Схемы, в состав которых входят НИОТ AZT и rhAZT
TDF + FTC + EFV или TDF/FTC + EFV или TDF/FTC/EFV	ABC + 3TC + DTG или ABC + 3TC/DTG	Схемы, в состав которых входит ETV
TDF + 3TC + ESV	—	Схемы, в состав которых входят ИП
TDF + FTC + ESV или TDF/FTC + ESV или TDF/FTC/ESV	—	Другие ФКД с полной схемой АРТ в одной таблетке: • TDF/FTC/RPV («Эвиплера») • TDF/3TC/DOR («Делстриго») • TAF/FTC/EVG/c («Генвоя») • TAF/FTC/BIC («Биктарви»)
TDF + 3TC + RAL	—	—
TDF + FTC + RAL или TDF/FTC + RAL	—	—
TDF + 3TC + DTG или TDF + 3TC/DTG	—	—
TDF + FTC + DTG или TDF/FTC + DTG	—	—

Предпочтительные	Альтернативные	Возможные
ЗТС + DTG или ЗТС/DTG *Схему не применяют в качестве инициальной	—	—

TDF — нефро- и остеотоксичный препарат, назначения которого следует избегать среди пациентов с признаками ХБП, остеопении и остеопороза. При выявлении этих состояний, возможно применение альтернативного НИОТ, производного гуанозина — ABC. Перед назначением абакавира желательно проведение генетического теста на аллель 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA В\*5701), предрасполагающую к реакциям по типу ГЗТ после старта приема препарата. Тем не менее невозможность выполнения теста не является противопоказанием к его назначению. Ввиду кардиотоксичности абакавира у людей старше 40 лет его приему должны предшествовать регистрация ЭКГ, оценка ИМТ и СС-рисков по расчетным шкалам (например, SCORE2/SCORE2-OP).

Недоступность или противопоказания к приему TDF и ABC приводят к необходимости назначения тимидиновых производных — AZT и рhAZT. Оба препарата миелотоксичны, провоцируют развитие анемии, эритро- и нейтропении. При этом из-за особенностей фармакокинетики в некоторых ситуациях они оказываются препаратами выбора: наилучшее проникновение через ГЭБ, при условии отсутствия абсолютных противопоказаний (Hb < 75 г/л, NEU < 0,75 × 10<sup>9</sup>/л) делают AZT предпочтительным у пациентов с ВИЧ-энцефалитом.

Все упомянутые нецитидиновые НИОТ выпускаются в виде ФКД с ЗТС или FTC:

- TDF/FTC («Трувада», «Доквир»);
- ABC/ЗТС («Кивекса»);
- AZT/ЗТС («Комбивир», «Вирокомб», «Дизаверок»);
- рhAZT/ЗТС («Фосфаладин»).

В течение многих лет ННИОТ I поколения — эфавиренз — был самым распространенным третьим препаратом в инициальных режимах АРТ. Это связано с его плавным угнетением репликации ВИЧ, которое редко провоцирует синдром иммунной реконституции у ЛЖВ, переносящих туберкулез. EFV — лекарственное средство с широким спектром побочных эффектов, часто вызывающее неврологические расстройства, токсическое поражение печени и дислипидемию. В отдельных случаях токсическое воздействие на ЦНС провоцирует состояния, значительно снижающие работоспособность пациента в первые дни приема, поэтому препарат назначают на ночь. Классическая дозировка в 600 мг к настоящему моменту активно замещается пониженной в 400 мг, которая обладает сравнимой иммунологической и

вирусологической эффективностью при меньшей частоте нежелательных явлений. Исключением являются люди с туберкулезом и беременные женщины, у которых фармакокинетика уменьшенной дозы EFV изучена недостаточно.

EFV 600 мг доступен в РФ в виде 2 вариантов ФКД:

- TDF/3TC/EFV («Эфтенла»);
- TDF/FTC/EFV («Атрипла», «Трустива»).

Отечественное лекарственное средство ESV, выпускаемое под торговым названием «Элпида» в виде монопрепарата и ФКД «Элпила Комби» (TDF/FTC/ESV), зарегистрировано в качестве АРТ только в РФ. Широко применяемая в российской практике, эта молекула демонстрирует достаточную иммунологическую и вирусологическую эффективность при более низкой частоте неврологических побочных эффектов, чем у EFV, и сравнимой распространенности гепатотоксических и аллергических реакций.

DTG — ИИ II поколения, включенный в предпочтительные схемы АРТ отечественных рекомендаций с 2020 г. На сегодняшний день является одним из самых назначаемых средств АРТ в мире благодаря высокому порогу резистентности, хорошей переносимости и благоприятной фармакокинетике, которая делает его препаратом выбора в том числе среди большинства пациентов онкологического и ревматологического профиля.

Среди в целом редких побочных эффектов чаще остальных встречаются набор веса (при этом прием DTG не связан с развитием дислипидемии), расстройства сна и настроения. Около 15% молекул препарата метаболизируется в печени через систему CYP3A4, в связи с чем совместное применение с его индукторами, например рифампицином, используемым для химиопрофилактики и лечения туберкулеза, и карбамазепином, назначаемым как противосудорожное средство пациентам с объемными образованиями ЦНС, требует увеличения дозировки с 50 мг 1 раз в сутки до 2 раз в сутки.

На текущий момент планирование зачатия и беременность отечественными авторами рассматриваются как противопоказание для назначения DTG, однако растет число публикаций, опровергающих его тератогенные свойства. В РФ выпускается в виде монопрепарата под названием «Тивикай» и в ФКД с 3TC как «Довато».

RAL — ИИ I поколения, обладающий более изученным профилем безопасности для беременных, невысоким, по сравнению с DTG, порогом резистентности и фармакокинетикой, требующей двукратного приема в течение суток. На текущий момент в РФ остается ненуклеозидным препаратом выбора для женщин, планирующих зачатие и вступивших в беременность. В иных группах пациентов применяется нечасто. На отечественном рынке представлен монопрепаратами «Исентресс» и «Ралтегра».

Лекарственные средства из группы ННИОТ, рассматриваемые как возможные для назначения, обладают высоким профилем эффективности и безопасности. Помимо упомянутых доступны ФКД с полной схемой АРТ в одной таблетке: «Эвиплера» и «Делстриго».

Применяемые на сегодняшний день ИП — ATV/r, LPV/r, DRV/r — все меньше используются в клинической практике по причине неблагоприятной фармакокинетики и относительно высокой частоты побочных эффектов. Препараты метаболизируются почти исключительно в системе CYP3A4 и являются его сильными ингибиторами, спектр их лекарственного взаимодействия гораздо шире, чем в случае DTG. ИП повышают сывороточные концентрации бензодиазепинов, статинов, амлодипина, дигоксина, амиодарона, циклоспорина и такролимуса. Совместное применение с иными ингибиторами CYP3A4, например азолами, увеличивает концентрации ИП, с его индукторами — рифампицином, карбамазепином — напротив, снижает.

ATV в бустированном и небустированном виде разобщает процессы глюкуронирования билирубина в печени, в связи с чем у 40—50 % пациентов выявляются признаки гипербилирубинемии за счет непрямой фракции. У 10 % людей обнаруживаются симптомы желтухи. Выпускается под торговыми названиями «Симанод» — небустированный и «Атазор-Р» — бустированный и применяется 1 раз в день.

LPV/r долгое время выступал препаратом выбора для лечения беременных. Стандартная дозировка при этом повышается с 2 таблеток (в 1 таблетке — 200 мг/50 мг) 2 раза в день до 3 таблеток 2 раза в день с 24 недели гестации. Комбинация обладает невысоким порогом резистентности и частым побочным эффектом в виде диарейного синдрома. На российском рынке представлен препаратами «Калетра» и «Калидавир».

DRV + r — последний из одобренных к применению ИП на текущий момент. После регистрации в 2006 г. препарат стал лекарственным средством с самой высокой скоростью подавления ВН ВИЧ. На текущий момент он, однако, уступает ИИ II поколения. Как правило, сохраняет эффективность при выявлении мутаций резистентности к другим ИП, для ее преодоления стандартную дозу 800 мг/100 мг 1 раз в сутки повышают до 600 мг/100 мг 2 раза в сутки. Случаи побочных эффектов нечасты, обычно ограничиваются диспепсией и аллергическими реакциями. Доступен в РФ под названиями «Презиста» и «Кемерувир», выпускается небустированным, ритонавир необходимо принимать отдельно.

Все перечисленные ИП ассоциированы с нарушениями липидного обмена и дислипидемией, при этом для LPV/r и DOR + r доказана связь с повышенными СС-рисками и ИБС.

ФКД, содержащие в своем составе полные схемы АРТ с ИИ — «Генвоя» (TAF/FTC/EVG/c) и «Биктарви» (TAF/FTC/BIC) — наиболее распространенным побочным эффектом имеют набор веса, не связанный с дислипидемией. Кроме того, кобицистат выступает сильным ингибитором CYP3A4, что, подобно ИП, ограничивает его применение в старших возрастных группах из-за межлекарственных взаимодействий. Оба препарата принимаю по 1 таблетке 1 раз в день.

## Глава 9. Порядок первичного и периодического диспансерного наблюдения людей, живущих с ВИЧ

ЛЖВ подлежат диспансерному наблюдению по месту постановки на учет для оценки эффективности и безопасности АРТ, скрининга вторичных ВИЧ-ассоциированных, сочетанных инфекционных (ВГ, ЗППП) и сопутствующих соматических заболеваний. ДН состоит из двух частей: приема под наблюдения и планового периодического наблюдения.

А. Прием на ДН проводят после верификации диагноза ВИЧ-инфекции. На этом этапе выделяют несколько целей.

### 1. Определение глубины иммуносупрессии.

Пациента обследуют физикальными методами, выявляя клинические признаки вторичных заболеваний, и иммунологическими для числовой оценки параметров клеточного иммунитета. Определение глубины иммуносупрессии осуществляют методом проточной цитофлуометрии: рассчитывают абсолютные и относительные числа CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также иммунорегуляторный индекс (ИРИ), вычисляемый как отношение абсолютных значений CD4<sup>+</sup> к CD8<sup>+</sup>. Референсные значения CD4<sup>+</sup> определены в отрезке 500—1600 кл/мкл (30—60%), CD8<sup>+</sup>: 300—1000 кл/мкл (15—35%), ИРИ: 1,0—2,5.

### 2. Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ).

ВН ВИЧ может быть высокой (>100000 копий/мл), неподавленной (1000—100000 копий/мл), подавленной (определяемой, но не превышающей 1000 копий/мл), неопределяемой (ниже порога чувствительности тест-системы, который обычно составляет 50 копий/мл). Понятие подавленной вирусной нагрузки определено в интервале до 1000 копий/мл с одной стороны, потому что на фоне эффективной АРТ у пациента могут регистрироваться разовые подъемы ВН ВИЧ до этого значения (явление получило название «всплеск», от англ. blip), а с другой — в связи с тем, что по классическим представлениям люди с таким числом копий вируса в системном кровотоке перестают быть контагиозными. На текущий момент порог непередаваемости большинством руководств определен более строго — на уровне 200 копий/мл.

### 3. Скрининг вторичных заболеваний.

**Туберкулез:** Rg ОГК, кожно-аллергический тест (в РФ применяют «Диаскин-тест») и/или IGRA-тесты: группа методов, выявляющих признаки активированного антигенами *M. tuberculosis* Т-клеточного иммунитета. При CD4<sup>+</sup> < 100 кл/мкл: определение кислотоустойчивых бактерии в кале, моче и мокроте.

**Токсоплазмоз:** IgM, IgG к *T. gondii*.

**ЦМВ-инфекция:** IgM, IgG к ЦМВ.

**Криптококкоз:** определение АГ *C. neoformans* в системном кровотоке, при CD4<sup>+</sup> < 100 кл/мкл.

**4. Решение вопроса о назначении первичной химиопрофилактики.** На основании данных о глубине иммунодефицита и результатов скрининга вторичных заболеваний пациенту может быть назначена химиопрофилактика туберкулеза, микобактериозов, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза и криптококкоза. Ее принципы рассмотрены в соответствующей главе.

**5. Скрининг сочетанных инфекционных заболеваний.**

**Сифилис:** суммарные АТ к *T. pallidum*.

**HBV:** HBsAg, anti-HBs, anti-HBc суммарные.

**HCV:** anti-HCV суммарные.

**ВПЧ:** цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала.

**6. Скрининг сопутствующих соматических заболеваний и беременности.**

**Клинический анализ крови:** для оценки возможности применения миелотоксичных тимидиновых НИОТ.

**Биохимический анализ крови:** АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий и непрямой билирубин, креатинин, глюкоза. Оценка состояния печени и почек для исключения противопоказаний к гепатотоксичным ННИОТ (EFV, ESV, RPV) и MVC, а также нефротоксичным НИОТ (TDF), ННИОТ (RPV), ИП (ATV, LPV), ИИ (EVG, DTG, BIC). Определение концентрации креатинина важно еще и для выявления показаний к корректировке стандартных дозировок АРТ по СКФ. Обнаружение признаков гипербилирубинемии — противопоказание к назначению ATV.

**Липидограмма:** для исключения применения тимидиновых НИОТ, ИП и EFV у людей с исходно высоким проатерогенным потенциалом.

**ОАМ:** скрининг кристаллурии для исключения противопоказаний к препаратам, провоцирующим МКБ (ATV, DRV).

**Оценка минеральной плотности костей:** денситометрия поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости, определение концентрации 25-(ОН)-формы витамина D для исключения противопоказаний к назначению TDF.

**УЗИ ОБП и почек:** исключение противопоказаний к назначению гепато- и нефротоксичных препаратов.

**ЭКГ и оценка АД:** исключение противопоказаний к ABC.

**Тест на беременность:** исключение противопоказаний к DTG.

**Осмотры врачей-специалистов:** акушера-гинеколога, невролога, офтальмолога, терапевта, дерматовенеролога, стоматолога, психиатра-нарколога, психолога при наличии клинических показаний.

**7. Генетический тест на HLA B\*5701:** исключение противопоказаний к ABC.

**В.** С целью мониторинга эффективности и безопасности АРТ проводят плановое периодическое ДН.

### **1. Мониторинг иммунологической эффективности АРТ.**

Иммунограмму выполняют через 3 месяца после старта АРТ и далее 1 раз в 3 месяца. По достижении  $CD4^+ \geq 500$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ частоту обследования снижают до 1 раза в 6 месяцев. Средняя скорость повышения  $CD4^+$  на фоне эффективной АРТ: 5—10 кл/мкл за 4 недели.

### **2. Мониторинг вирусологической эффективности АРТ.**

Проводят оценку ВН ВИЧ методом количественной ПЦР через 1 месяц после старта АРТ, затем через 2 месяца, только если на фоне лечения она не снизилась в первом плановом тесте в 10 раз, затем через 3 месяца всем пациентам и далее 1 раз в 3 месяца. По достижении  $CD4^+ \geq 500$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ частоту обследования вновь снижают до 1 раза в 6 месяцев. Средняя скорость снижения ВН ВИЧ на фоне эффективной АРТ: через 1—2 месяца в 10 раз, через 3—4 месяца — ниже 400 копий/мл, через 6 месяцев — ниже 50 копий/мл.

### **3. Мониторинг безопасности АРТ и скрининг сопутствующих соматических заболеваний.**

**КАК:** исключение миелотоксичности АРТ — 1 раз в 3—6 месяцев.

**Биохимический анализ крови:** АЛТ, АСТ, общий и непрямой билирубин, креатинин, расчет СКФ для исключения гепатото- и нефротоксичности АРТ, выявления показаний к коррекции доз по СКФ — 1 раз в 3—6 месяцев. ЩФ и ГГТП назначают по показаниям при подозрении на токсический гепатит или холестаза.

**Липидограмма:** исключение проатерогенного действия АРТ — 1 раз в 12 месяцев.

**Сывороточный кальций:** 1 раз в 12 месяцев у пациентов, получающих TDF.

**Глюкоза:** скрининг СД — 1 раз в 12 месяцев.

**УЗИ ОБП и почек:** скрининг гепато- и нефротоксичного действия АРТ — 1 раз в 12 месяцев.

**ЭКГ и оценка АД:** скрининг кардиотоксического действия АВС, нарушение ритма и проводимости иной природы — 1 раз в 12 месяцев.

**Оценка расчетных СС-рисков:** определение риска фатальных СС-событий в течение ближайшего календарного года — 1 раз в 12 месяцев, например по шкалам SCORE2/SCORE2-OP.

### **4. Скрининг вторичных заболеваний.**

**Физикальный осмотр и оценка иммунного статуса:** 1 раз в 3—6 месяцев.

**Туберкулез:** Rg ОГК, кожно-аллергический тест (в РФ применяют «Диаскин-тест») и/или IGRA-тест — 1 раз в 12 месяцев.

Специфические методы диагностики иных вторичных заболеваний при иммунологически и вирусологически эффективной АРТ не рекомендованы.

### **5. Скрининг сочетанных инфекционных заболеваний.**

**Сифилис:** суммарные АТ к *T. pallidum* — 1 раз в 12 месяцев.

**ВГВ:** HBsAg, anti-HBs, anti-HBc суммарные — 1 раз в 12 месяцев.

**ВГС:** anti-HCV суммарные — 1 раз в 12 месяцев.

**ВПЧ:** цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала — 1 раз в 12 месяцев.

**6. Плановые осмотры врачей-специалистов.**

**Акушер-гинеколог:** 1 раз в 6 месяцев, при  $CD4^+ < 200$  кл/мкл, 1 раз в 12 месяцев при больших значениях.

**Невролог:** 1 раз в 6 месяцев, при  $CD4^+ < 200$  кл/мкл, 1 раз в 12 месяцев при больших значениях.

**Офтальмолог:** 1 раз в 6 месяцев, при  $CD4^+ < 100$  кл/мкл, 1 раз в 12 месяцев при больших значениях.

**Терапевт:** 1 раз в 12 месяцев, независимо от числа  $CD4^+$ .

**Дерматовенеролог:** 1 раз в 12 месяцев, независимо от числа  $CD4^+$ .

**Стоматолог:** 1 раз в 12 месяцев, независимо от числа  $CD4^+$ .

**Психиатр-нарколог / психолог:** по показаниям.

Выделяют несколько терминов, описывающих неэффективность текущего лечения:

- **клиническая** неудача терапии — новое или рецидивирующее вторичное заболевание, манифестирующее на фоне 6-месячного приема АРТ и не подпадающее под определение синдрома иммунной реконституции;

- **иммунологическая** — снижение числа  $CD4^+$  до исходного уровня, определенного перед лечением, и ниже или стойкое количество  $CD4^+ < 100$  кл/мкл;

- **вирусологическая** — повторные, выполненные с интервалом 2—4 недели выявления определяемых уровней ВН (более 50 копий/мл или выше порога чувствительности тест-системы) через 6 и более месяцев после старта АРТ.

При обнаружении признаков неудачи терапии рекомендуется рассмотреть возможность переключения компонентов схемы АРТ на альтернативные. При ВН ВИЧ  $> 1000$  копий/мл возможно выполнение ПЦР-тестов, выявляющих гены резистентности циркулирующих штаммов.

## Глава 10. Обследование и лечение беременных женщин, живущих с ВИЧ

Скрининговое обследование беременных на АТ к ВИЧ проводится дважды на протяжении беременности: в первом и третьем триместрах. В случае его положительных результатов алгоритм дальнейшего обследования не отличается от такового среди небеременных ЛЖВ.

После верификации диагноза беременным без манифестных оппортунистических инфекций назначают АРТ в кратчайшие сроки. После начала проводится мониторинг ее иммунологической и вирусологической эффективности: иммунограмма оценивается через 4 и 12 недель от начала лечения и далее 1 раз в 12 месяцев, ВН ВИЧ — через 4 недели после старта, затем 1 раз в 4 недели до снижения РНК ВИЧ ниже порога чувствительности тест-системы и далее 1 раз в 12 недель.

В таблице 5 приведены схемы АРТ, применяемые для лечения беременных, живущих с ВИЧ.

Таблица 5

### Схемы АРТ, применяемые в качестве этиотропной терапии беременных женщин

Схема	Комментарий
Рекомендуемые схемы	
<i>2 НИОТ + ИИ</i>	
TDF/XTC или TAF/XTC + DTG	DTG не рекомендован клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у беременных» Национальной вирусологической ассоциации от 2021 г. до 8 недели беременности. Тем не менее к 2025 г. он включен в схемы выбора большинством зарубежных экспертных сообществ по ВИЧ-инфекции: EACS, BHIVA и др.
TDF/XTC или TAF/XTC + RAL 2 p/сут	Доступная в ряде регионов дозировка RAL 1200 мг 1 раз в сутки не рекомендована для приема беременным
<i>2 НИОТ + ИП</i>	
TDF/XTC или TAF/XTC + DRV/r 600/100 2 p/сут	Принимать строго с пищей. DRV/r 800/100 не рекомендован беременным как компонент инициальной терапии, но может быть продолжен при устойчиво неопределяемой ВН ВИЧ
<i>Альтернативные схемы*</i>	
<i>2 НИОТ + ИИ</i>	
ABC/3TC + DTG ABC + RAL 2 p/сут	В отличие от лечения небеременных ЛЖВ отсутствие результатов теста на HLA B*5701 является противопоказанием для лечения ABC

Схема	Комментарий
<i>2 НИОТ + ННИОТ</i>	
ABC/3ТС + EFV	EFV не рекомендован клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у беременных» Национальной вирусологической ассоциации от 2021 г. до 8 недели беременности. Тем не менее к 2025 г. он включен в альтернативные схемы большинством зарубежных экспертных сообществ по ВИЧ-инфекции: EACS, BHIVA и др. Схемы с EFV принимают на ночь или за 2 часа до ужина
TDF/ХТС или TAF/ХТС + EFV	
TDF/FTC/RPV	Принимать строго с пищей. Несовместим с препаратами, ↑рН желудка. Не рекомендован пациенткам с CD4 <sup>+</sup> < 200 кл/мкл и ВН ВИЧ > 100 000 копий/мл
<i>2 НИОТ + ИП</i>	
ABC/3ТС + DRV/r 600/100 2 р/сут	Принимать строго с пищей. DRV/r 800/100 не рекомендован беременным как компонент инициальной терапии, отсутствие результатов теста на HLA B*5701 является противопоказанием для ABC

\* TDF/TAF — необходимый компонент АРТ при HBsAg (+).

Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции состоит из трех этапов:

- **пренатального**, подразумевающего своевременное назначение эффективной АРТ;
- **интранатального**, связанного с капельным внутривенным введением АРТ во время родоразрешения;
- **постнатального**, состоящего из перорального приема новорожденным жидких форм АРТ.

Рекомендуемый срок достижения неопределяемой ВН ВИЧ у беременных женщин — 34—36 недель. Рекомендуемый способ родоразрешения — кесарево сечение на 38-й неделе гестации. Оно проводится на фоне внутривенного введения AZT: струйно назначается нагрузочная доза 2 мг/кг, за которой следует поддерживающая капельная — 1 мг/кг/час. Интранатальная профилактика начинается за 3 часа до первой инцизии.

В случае если женщина вступила в роды с неопределяемой ВН ВИЧ, с первых 4—6 часов жизни ребенка внутрь ему назначают раствор с AZT («Ретровир») сроком на 4 недели, 2 раза в сутки. В иной ситуации рекомендована комбинация из 3 препаратов: растворов с AZT и 3ТС сроком на 4 недели 2 раза в сутки и раствора с NVP сроком на 2 недели, 1 раз в сутки. По мере роста ребенка рекомендован пересчет дозы лекарственных средств каждые 10 дней по массе тела.

В рутинном порядке грудное вскармливание не рекомендуют даже при стойко неопределяемой ВН ВИЧ у матери. Детям, не получающим грудного вскармливания, ПЦР-исследование на РНК ВИЧ или провирусную ДНК ВИЧ проводят сразу после рождения, через 2 недели после окончания приема постнатальной химиопрофилактики и затем в возрасте 3 месяцев. Серологические тесты на АТ к ВИЧ проводят через 2 года для верификации клиренса материнских IgG, передающихся через плаценту.

Ряд национальных руководств предлагает алгоритмы наблюдения матерей с ВИЧ и детей, получающих от них грудное вскармливание. Подобная возможность может быть рассмотрена при стойко неопределяемой ВН ВИЧ в 2 последних тестах с интервалом не менее 3 месяцев у матери, доступном контакте со специалистом по грудному вскармливанию для профилактики мастита. Женщинам с ВИЧ, кормящим грудью, показано учащенное обследование на ВН (1 раз в 4 недели, вместо 1 раза в 12—24 недели). В случае выявления определяемой ВН ВИЧ у матери вскармливание необходимо прервать, к ребенку следует применить меры постконтактной химиопрофилактики. При резком прекращении кормления матери назначают каберголин для подавления лактации. Дети, получающие молоко матери, живущей с ВИЧ, обследуются на РНК каждые 4 недели, а затем дважды через 4 и 12 недель после окончания вскармливания.

## Глава 11. Доконтактная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции

Доконтактная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции (ДКП; *англ.* Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)) — метод профилактики инфицирования ВИЧ половым путем. Его назначению должно предшествовать обследование на HBsAg и anti-HBc в связи с применением в качестве ДКП препаратов, воздействующих на ВГВ. Существует в вариантах постоянного и ситуативного приема.

За 7 дней до старта постоянной ДКП пациенту выполняют тест на АТ к ВИЧ. На фоне приема исследование повторяют через 1 месяц, а затем каждые 3 месяца. Обследования проводят во избежание назначения препаратов в период серологического окна текущей инфекции. При выявлении серологических признаков заболевания на фоне ДКП пациента переключают на трехкомпонентную схему лечения без перерыва.

ДКП безопасна для беременных и на фоне грудного вскармливания. Ввиду того что ДКП принимают сексуально активные люди, часто с множеством половых партнеров, до ее старта необходимо рекомендовать вакцинацию против ВГА, ВГВ и ВПЧ. Кроме того, важно информировать, что ДКП не защищает от беременности и ЗППП. С целью дополнительной профилактики сифилиса, гонореи и уrogenитального хламидиоза у МСМ ряд зарубежных руководств рассматривает постконтактную химиопрофилактику доксициклином (так называемой «ДохуРЕР»), подразумевающую однократный прием 200 мг доксициклина в течение 72 часов после незащищенного полового акта.

На текущий момент в качестве ДКП применяется почти исключительно TDF/FTC («Трувада», «Доквир»). Постоянный режим ДКП подразумевает регулярные визиты к врачу со скринингом инфицирования ВИЧ и исследованием клиренса креатинина 1 раз в 3—6 месяцев. В качестве альтернативы TDF/FTC в экономически развитых регионах рассматривают TAF/FTC, обладающей меньшей остео- и нефротоксичностью, и CAB длительного действия, вводимый парентерально.

Эффективность постоянной ДКП доказана для мужчин и женщин при условии, что прием был начат хотя бы за 7 дней до полового акта и продолжен после него в течение не менее чем 7 дней.

Ситуационная ДКП может проводиться **только для мужчин** и только с помощью схемы TDF/FTC. Скорость накопления АРТ в слизистых женской половой системы для подобного режима недостаточно высока. Состоит из 3 приемов:

- I прием: 2 таблетки за 2—24 часа до полового акта;
- II прием: 1 таблетка через 24 часа после полового акта;
- III прием: 1 таблетка через 48 часов после полового акта.

## Глава 12. Постконтактная химиопрофилактика ВИЧ-инфекции

Постконтактная профилактика (ПКП; *англ.* Post-exposure Prophylaxis (PEP)) — это медицинское вмешательство, направленное на предотвращение развития инфекции после вероятного контакта с ВИЧ. ПКП назначают при аварийных ситуациях, связанных с повреждением кожных покровов и попаданием контаминированного материала на поврежденную кожу или слизистые, если источник инфекции человек, живущий с ВИЧ, или лицо с высоким риском инфицирования ВИЧ по эпидемиологическим данным. В таблице 6 приведены типы контактов, выступающих показанием для старта ПКП.

Таблица 6

Контакты, выступающие показанием к ПКП

Тип риска	Особенности контакта	Потенциальный источник инфекции
Контакт с кровью	Подкожный или внутримышечный укол иглой для внутривенного или внутримышечного вливания	Все ЛЖВ и люди с неизвестным статусом из групп риска по инфицированию ВИЧ
	Чрескожное повреждение хирургическим инструментом, иглой для внутримышечных или подкожных вливаний, хирургической иглой. Контакт > 15 минут со слизистыми или поврежденной кожей	Все ЛЖВ
Контакт со слизистыми выделениями половых путей и эякулятом	Анальный или вагинальный секс при условии, что пациент не принимает ДКП	ЛЖВ с определяемой ВН ВИЧ или люди с неизвестным статусом из групп риска по инфицированию ВИЧ
	Рассмотреть ДКП у принимающего партнера при оральном сексе, завершившемся эякуляцией, в случае если пациент не принимает ДКП	ЛЖВ с определяемой ВН ВИЧ
Парентеральные вливания	Обмен шприцами, иглами	Все ЛЖВ

ПКП назначается на 28 дней, желательно в первые 2 часа после контакта, но не позднее чем через 72 часа. По истечении 3 суток эффект ПКП значительно снижается, но даже в этом случае рекомендовано начать прием АРТ. В качестве рекомендуемых рассматривают схемы:

- TDF/FTC или TAF/FTC + RAL 2 раза в сутки;
- TDF/FTC или TAF/FTC + DRV/r 800/100;
- TDF/FTC или TAF/FTC + DTG;
- TAF/FTC/BIC.

Кроме того, отечественные протоколы продолжают рекомендовать схему: AZT/3TC 2 раза в сутки + LPV/r 2 раза в сутки.

После рискованной в отношении инфицирования ВИЧ ситуации показано диспансерное наблюдение пострадавшего в течение 12 месяцев с обследованием на АТ к ВИЧ через 3, 6 и 12 месяцев.

## Глава 13. Химиопротифакируемые оппортунистические инфекции у людей, живущих с ВИЧ

Своевременный старт АРТ не всегда является достаточным условием для предотвращения развития или рецидива вторичных инфекционных заболеваний у ЛЖВ. На фоне глубокого иммунодефицита им показаны дополнительные лекарственные средства, выступающие в качестве инструмента первичной и вторичной химиопротифакики. К химиопротифакируемым оппортунистическим инфекциям ЛЖВ относят туберкулез, нетуберкулезные микобактериозы, пневмоцистную пневмонию, церебральный токсоплазмоз, криптококкоз и ЦМВ-инфекцию.

### Туберкулез у ЛЖВ

Туберкулез — самое распространенное вторичное заболевание ЛЖВ в мире, скрининг которого продолжается даже у клинически благополучных пациентов без признаков иммунологической и вирусологической неудачи лечения. Скрининг состоит из физикального осмотра на каждом визите к врачу-инфекционисту, а также Rg-исследования ОГК, кожно-аллергических и/или IGRA-тестов, проводимых 1 раз в 12 месяцев.

В РФ химиопротифакику и лечение туберкулеза назначает врач-фтизиатр. Как правило, первичную химиопротифакику у ЛЖВ начинают при выявлении признаков латентной туберкулезной инфекции. ЛТИ — это бессимптомное состояние, связанное с признаками активированного антигенами *M. tuberculosis* Т-клеточного иммунитета, которые выявлены положительной кожно-аллергической пробой (> 5 мм) или положительным результатом IGRA-теста. ЛЖВ с ЛТИ может быть назначена первичная химиопротифакика, она проводится по одному из режимов:

- изониазид 300 мг 1 раз в сутки + витамин В6 20 мг 1 раз в сутки — 6—9 месяцев;
- рифампицин 600 мг 1 раз в сутки или рифабутин (доза зависит от схемы АРТ) — 4 месяца;
- изониазид 300 мг 1 раз в сутки + витамин В6 20 мг 1 раз в сутки + рифампицин 600 мг 1 раз в сутки или рифабутин (доза зависит от схемы АРТ) — 3 месяца;
- изониазид 900 мг 2 раза в неделю + витамин В6 300 мг 1 раз в неделю + рифампицин 600 мг 2 раза в неделю — 3 месяца.

Клиническая картина туберкулеза у ЛЖВ зависит от глубины иммунодефицита. На ранних стадиях болезни, когда число CD4<sup>+</sup> превышает 350 кл/мкл, ВИЧ-инфекция почти не оказывает влияния на течение туберкулеза, который чаще ограничен сегментарным поражением легочной паренхимы в S1, S2 и S6 с характерной рентгенологической семиотикой:

инфильтрацией из сливающихся очаговых теней с формированием деструкций и полостей распада. На рисунке 4 представлена рентгенограмма ОГК у пациента с туберкулезом органов дыхания при числе  $CD4^+ > 350$  кл/мкл.



Рис. 4. Рентгенограмма ОГК пациента с числом  $CD4^+ > 350$  кл/мкл, выявляющая признаки инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого

При уровне  $CD4^+$  ниже 350 кл/мкл особенностью туберкулеза органов дыхания становится более частое поражение листков плевры, перикарда и внутригрудных ЛУ, часто с вовлечением бронхов и наличием аденобронхиальных свищей. На рисунке 5 представлено Rg-исследование ОГК пациента с числом  $CD4^+$ , равным 220 кл/мкл.

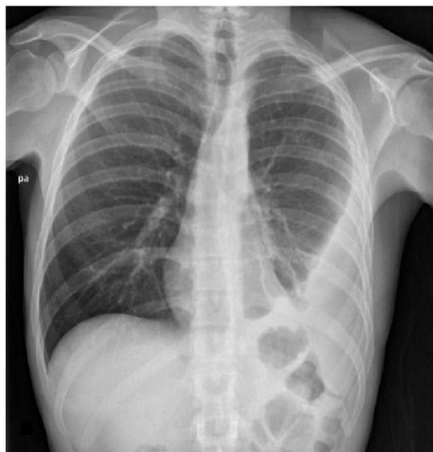


Рис. 5. Рентгенограмма ОГК пациента с числом  $CD4^+$ , равным 220 кл/мкл, демонстрирует признаки осумкованного туберкулезного плеврита слева

Течение туберкулеза у ЛЖВ при уровне  $CD4^+$  менее 200 кл/мкл характеризуется лимфогенной диссеминацией, генерализацией и полиорганным поражением с развитием осложнений: менингоэнцефалита, поражением кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита. В клинической картине выражены истощающий интоксикационный и лихорадочный синдромы. На рисунке 6 представлена МРТ ГМ пациента с числом  $CD4^+$ , равным 145 кл/мкл.

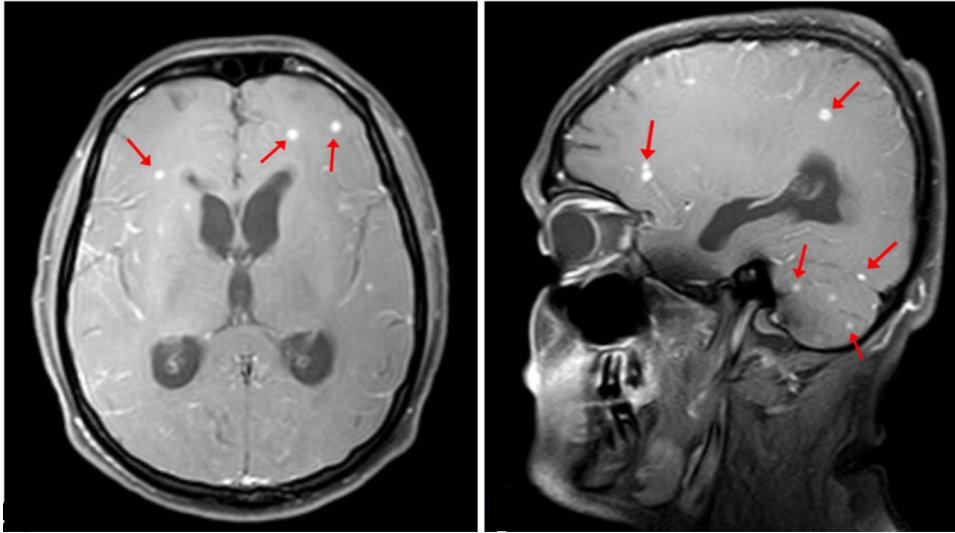


Рис. 6. МРТ ГМ, выявляющая признаки туберкулезного менингоэнцефалита у пациента с числом  $CD4^+$ , равным 145 кл/мкл

На фоне глубокого иммунодефицита — менее 100 кл/мкл — названные синдромы опережают рентгенологические признаки диссеминации процесса на 4—8 недель в связи с несостоятельностью клеточного иммунитета и несовершенством формирующихся туберкулезных гранулем. У ряда пациентов рентгенологические признаки специфического поражения органов дыхания не формируются вовсе. Болезнь характеризуется остро прогрессирующим течением, выраженной интоксикацией, лимфогенной диссеминацией в легких с формированием очагов отсева в ВГЛУ, плевру, перикард и за пределы органов дыхания с дальнейшей генерализацией.

Диагностика туберкулеза у ЛЖВ имеет ряд особенностей: поражение органов дыхания может имитировать другие вторичные заболевания легких (микобактериозы, микозы и др.), кожно-аллергические и IGRA-тесты имеют меньшую чувствительность, инфекция чаще генерализуется. Диагностика состоит из 3 этапов: выявления возбудителя, дифференцировки

*M. tuberculosis* от нетуберкулезных микобактерий и определения лекарственной чувствительности в различном биоматериале: мокроте, БАЛ, моче, кале, ликворе, секционном материале.

**Микроскопические методы** — быстрые (около 3 часов) и дешевые, позволяют провести идентификацию патогена до рода. В настоящее время используют окраску по Цилю — Нильсену (разрешающая способность метода — 5000—10 000 клеток в 1 мл биоматериала), люминесцентную микроскопию с родамином или аурамином, светодиодную микроскопию.

**Культуральные методы** — золотой стандарт диагностики туберкулеза, с помощью которого возможна видовая идентификация возбудителя. Разрешающая способность — около 10—50 бактериальных клеток в 1 мл материала. Полученные колонии микроорганизмов можно использовать для определения спектра лекарственной устойчивости. Образцы засевают параллельно на две плотные среды (Левенштейна — Йенсена и Финна-II) и одну жидкую (ВАСТЕС MGIT-960). Срок культивирования на плотных средах составляет порядка 1—3 месяцев, на жидких — 14—21 день, применение последних значительно ускоряет процесс выделения культуры возбудителя и повышает чувствительность обследования на 10 %.

**Молекулярно-биологические методы** — позволяют не только обнаружить ДНК возбудителя, но и симульганно оценить спектр резистентности к противотуберкулезным препаратам.

**Определение лекарственной чувствительности** возможно фенотипическими и генотипическими методами. Выявление резистентного фенотипа проводится путем детекции угнетения роста на питательных средах в присутствии противотуберкулезных препаратов, например в системе ВАСТЕС MGIT-960, результат получают через 7—14 дней после роста культуры. С помощью молекулярных методов выявляют гены резистентности, маркирующие устойчивость к изониазиду и рифампицину. Таким образом, возможна быстрая детекция множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), более современные тест-системы позволяют определять снижение чувствительности и к другим химиопрепаратам.

Современные алгоритмы диагностики туберкулеза подразумевают обследование не менее 2 образцов мокроты, каждый из которых изучают микроскопическими методами, засевают на плотные и жидкие питательные среды, проводят молекулярно-генетическое тестирование с определением генов резистентности как минимум к рифампицину, идентификацию вида микобактерий, выросших на средах, и фенотипическое определение лекарственной устойчивости. При отрицательных результатах исследования мокроты и высокой вероятности туберкулеза органов дыхания дополнительно выполняют фибробронхоскопию с забором БАЛ. Этим методом можно произвести бронхиальную или трансбронхиальную биопсию. При множественных локализациях процесса возможно применение перечисленных методов для исследования мочи, кала, ликвора, экссудатов и биоптатов.

## Нетуберкулезные микобактериозы

До середины XX в. нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) считались непатогенными для человека. Отдельные случаи микобактериозов органов дыхания описывались в 1940-е и 1950-е гг., но значительным интерес к этим заболеваниям появился лишь после начала эпидемии ВИЧ-инфекции.

Микобактериозы — заболевания людей с очень глубоким иммунодефицитом: в то время как риск возникновения туберкулеза становится значимым при уменьшении CD4<sup>+</sup> до 350 кл/мкл, для патологии, вызываемой НТМБ, это значение определено на уровне 50 кл/мкл. Наиболее распространенным этиологическим агентом является *Mycobacterium avium complex* (МАС), который значительно опережает по распространенности иные виды НТМБ. К другим, более редким возбудителям микобактериозов относят *M. kansasii*, *M. celatum*, *M. xenopi*, *M. genavense*.

Методы диагностики заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями, аналогичны таковым для туберкулеза. Мишенями МАС-инфекции выступают ВБЛУ, селезенка, печень, тонкая и толстая кишка, красный костный мозг. Органы дыхания и ВГЛУ, в сравнении с поражением при туберкулезе, поражаются нечасто. Предварительный диагноз устанавливается на основании клинических данных о лихорадочном и интоксикационном синдромах, снижении массы тела, кишечной диспепсии, болей в животе, признаках поражения легочной паренхимы в виде кашля, реже торакалгий и кровохарканья, а также результатах рентгенологического исследования. КТ ОГК и ОБП часто выявляет генерализованный процесс с признаками поражения ВБЛУ, печени и селезенки, реже легких и ВГЛУ. На рисунке 7 представлена КТ ОБП пациента с генерализованным микобактериозом, имеющим признаки внутрибрюшного лимфаденита.

Окончательный диагноз устанавливается на основании лабораторных методов исследования. Для подтверждения необходимо соблюдение одного из следующих критериев:

- не менее 2 положительных посевов на НТМБ из различных нестерильных локусов (мокрота, кал) при условии выявления одного и того же вида в обеих пробах;
- 1 положительный посев на НТМБ из БАЛ или из стерильной в норме биологической жидкости/ткани (крови, ККМ, ликвора, синовиальной жидкости);
- гистопатологические изменения в ткани, характерные для микобактериозов, при положительных результатах бактериологического исследования биоптата.

Выявление НТМБ в мокроте, кале и БАЛ при отсутствии клинической и рентгенологической симптоматики может свидетельствовать только о колонизации слизистых оболочек без развития инфекционного процесса.



Рис. 7. КТ ОБП пациента с генерализованным микобактериозом, вовлекающим ВБЛУ

Первичная профилактика микобактериозов не проводится людям, получающим АРТ, без признаков вирусологической неудачи терапии. Тем не менее ее назначение может быть рассмотрено для пациентов, сохраняющих определяемую ВН ВИЧ на фоне АРТ, в случае если ее коррекция невозможна, и тех, кому АРТ отложена. В качестве режимов предложены:

- азитромицин 1250 мг 1 раз в неделю внутрь;
- кларитромицин 500 мг 2 раза в день внутрь;
- рифабутин 300 мг 1 раз в день внутрь (только при условии, что туберкулез исключен).

Микобактериозы рассматриваются как условно неконтагиозное заболевание, их лечением занимаются стационары инфекционного, а не фтизиатрического профиля. В отличие от циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* среди НТМБ в гораздо меньшей степени распространена резистентность к противомикробным препаратам. Режимы терапии внутри одного вида микроорганизмов довольно однообразны и не подразумевают широкой вариативности, свойственной протоколам лечения туберкулеза. МАС обладают природной резистентностью к изониазиду, основа их лечения — макролиды. *M. kansasii*, напротив, сохраняет высокую чувствительность к изониазиду, который обычно выступает основой терапии ассоциированных с ним заболеваний. В таблице 7 приведены схемы терапии заболеваний, вызванных МАС и *M. kansasii*.

## Схемы этиотропной терапии нетуберкулезных микобактериозов

Возбудитель	Схема	Комментарий
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + этамбутол 15—20 мг/кг 1 раз в сутки (обычно применяют дозировку 1200 мг) + /- рифабутин 300 мг 1 раз в сутки (или 150 мг 1 раз в сутки, если в составе АРТ есть ИП).	Длительность лечения — 12 месяцев, затем — вторичная химиопрофилактика.  В РФ двойную терапию почти не применяют. Тем не менее, согласно современным протоколам, рифабутин должен быть назначен третьим препаратом только при тяжелом течении и/или подозрении на резистентность к кларитромицину / этамбутолу, и/или высеву более 100 КОЕ/мл из крови.
	Рифабутин можно заменить на: левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки / моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки или амикацин 10—15 мг/кг 1 раз в сутки в/в (обычно используют дозу 1000 мг)	ФХ или амикацин добавляют 4-м препаратом при генерализованной форме инфекции
	Азитромицин 500 мг 1 раз в сутки	Альтернатива кларитромицину. В исследованиях демонстрирует меньшую эффективность
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки / рифабутин 300 мг 1 раз в сутки + изониазид 300 мг 1 раз в сутки + этамбутол 15—20 мг/кг 1 раз в сутки (обычно применяют дозировку 1200 мг)	Длительность терапии — 12 месяцев после получения отрицательных результатов бактериологического исследования
	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки — альтернатива изониазиду при непереносимости последнего	

По окончании этиотропной терапии МАС-инфекции проводят вторичную профилактику рецидивов заболевания. Она завершается при достиже-

нии числа  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 6 месяцев. Возможна в двух вариантах:

- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + этамбутол 15—20 мг/кг 1 раз в сутки.
- азитромицин 500 мг 1 раз в сутки + этамбутол 15—20 мг/кг 1 раз в сутки.

### Пневмоцистоз

Пневмоцистоз и его наиболее распространенная клиническая форма — пневмоцистная пневмония (ПП) — одно из наиболее распространенных вторичных заболеваний ЛЖВ в мире. Этиологическим агентом выступают грибы вида *Pneumocystis jirovecii*, долгое время относимые к простейшим, их таксономическое положение было пересмотрено после расшифровки последовательностей рибозимов.

ПП имеет характерную клиническую симптоматику: одышка — наиболее раннее проявление заболевания, которым оно, как правило, дебютирует. Появляясь в начале болезни при физических нагрузках, превышающих привычные, она с течением времени нарастает по интенсивности и в разгар болезни часто выявляется у пациентов в покое. Иными симптомами заболевания выступают сухой или малопродуктивный кашель и лихорадка.

Плановое ДН не подразумевает специфических методов скрининга ПП, основываясь на физикальном обследовании ЛЖВ и оценке их иммунного статуса. Группой риска по ПП рассматриваются люди с числом  $CD4^+ < 200$  кл/мкл или  $< 14\%$  в относительных значениях, им назначают первичную химиопрофилактику. Ее основой выступает комбинация сульфаметоксазола с триметопримом, выпускаемая в виде ФКД 400 мг / 80 мг («Ко-тримоксазол», «Бисептол»). Иные схемы включают препараты, недоступные в РФ: пентамидин, дапсон, атовакуон. Назначают 1 таблетку ЛС ежедневно либо по 2 таблетки 3 раза в неделю. Первичная химиопрофилактика завершается после старта АРТ, на фоне которой устанавливается  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемая ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 3 месяца. Приведенная схема снижает риски развития не только ПП, но и другой оппортунистической инфекции — церебрального токсоплазмоза.

В отличие от диагностики заболеваний микобактериальной этиологии лабораторные методы диагностики ПП часто имеют вспомогательное значение. Относительно высокой специфичностью обладает повышение концентраций ЛДГ. ПЦР на ДНК возбудителя в мокроте имеет ограниченную ценность, положительный результат может свидетельствовать лишь о носительстве возбудителя. Выявление генетического материала *P. jirovecii* в БАЛ и биоптатах легочной паренхимы может быть использовано для лабораторной верификации диагноза в сложных случаях, но на практике применяется редко. Микроскопическая диагностика сложна в техническом исполнении и в клинике не используется. В этой связи диагноз, как прави-

ло, устанавливают на основании особенностей клинической картины (длительная одышка с развитием ДН), иммунного статуса и рентгенологических данных.

ПП — инфекция, поражающая легочный интерстиций и имеющая тропность к прикорневым отделам. Ряд руководств описывает выявляемый рентгенологический паттерн как «картину крыльев бабочки», он представлен на рисунке 8.



Рис. 8. Rg ОГК у ЛЖВ с пневмоцистной пневмонией

Подобный тип поражения сходен с ЦМВ-пневмонитом, который является самой сложной для дифференциальной диагностики с ПП патологией. Атипичными паттернами ПП выступают мелкие асимметричные инфильтраты, локализованные в периферической паренхиме, более крупные лобарные и сегментарные инфильтраты, поражения верхних долей легких, имитирующие туберкулезные, тонкостенные кисты и каверны. Разрыв полостных образований может провоцировать пневмоторакс, выступающий нередким осложнением ПП. Перечисленные рентгенологические феномены могут маскировать поражение туберкулезной этиологии, в связи с чем в практике по окончании терапии ПП иногда приходится сталкиваться с необходимостью начинать лечение инфекции микобактериальной этиологии.

Комбинация сульфаметоксазола с триметопримом — основа не только профилактики, но и этиотропной терапии ПП. Возможна пероральная и парентеральная формы введения.

**Пероральная** — применяется при отсутствии к ней прямых противопоказаний в виде угнетения сознания или нарушения глотания. Полная лечебная доза составляет 4 таблетки, дозировкой 400 мг/80 мг, 4 раза в день. Препарат требует коррекции по массе тела и СКФ. При весе пациента меньше

60 кг суточная доза пересчитывается в расчете 100 мг сульфаметоксазола на 1 кг. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> суточная доза уменьшается вдвое, значения < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выступают абсолютным противопоказанием для применения препарата.

**Парентеральная** — всегда рассчитывается по массе тела. Суточную дозу 100 мг/кг/сут по сульфаметоксазолу и 20 мг/кг/сут по триметоприму, разделенную на 4 введения, назначают внутривенно капельно.

Лечение продолжают не менее 21 дня. На практике оно обычно не превышает 28 дней. При тяжелой гипоксии с PaO<sub>2</sub> < 10 kPa или < 70 mmHg к терапии добавляют преднизолон перорально. Препарат не рекомендуют заменять эквивалентными дозами дексаметазона. Дозировки определены следующим образом: 40 мг 2 раза в день — 5 дней, затем 40 мг 1 раз в день — 5 дней, 20 мг 1 раз в день — 10 дней.

Вторичная профилактика ПП аналогична первичной: назначают 1 таблетку «Ко-тримоксазола» / «Бисептола» ежедневно либо по 2 таблетки 3 раза в неделю. Завершают при условии абсолютного числа CD4<sup>+</sup> > 100 кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 3 месяца.

### Токсоплазмоз

Клиническая форма, поражающая ЦНС, — церебральный токсоплазмоз — наиболее распространенное вторичное заболевание головного мозга у ЛЖВ в мире. Его этиология связана с простейшим вида *Toxoplasma gondii*, выступающим облигатным внутриклеточным паразитом. Токсоплазмоз — убиквитарно распространенный зооноз, окончательным хозяином которого в антропургических очагах выступают домашние кошки. Инвазивные ооцисты, выделяемые с содержимым кишечника, инфицируют промежуточных хозяев, к которым относится человек. В их организме реализуется бесполовая часть жизненного цикла паразита. В кишечнике из ооцист высвобождаются спороцисты, которые трансформируются в тахизоиты, мигрирующие в мышцы, головной мозг и органы зрения. Наступает латентная фаза инфекции, при которой тахизоиты превращаются в истинные тканевые цисты, эти структуры расположены внутриклеточно. В цистах медленно размножаются тысячи брадизоитов. У людей без иммунодефицита цисты находятся в латентном состоянии в течение всей жизни. Дефект клеточного звена иммунитета, развивающийся в связи с ВИЧ-инфекцией, приводит к реактивации латентной инфекции: брадизоиты вновь трансформируются в тахизоиты, разрушают инфицированные клетки, служившие очагами латентной инфекции, и выходят в системный кровоток. Формируются новые очаги отсева в ЦНС, глазных яблоках, миокарде, печени, ЛУ, ККМ, паразиты размножаются в нейтрофилах, макрофагах и клетках паренхиматозных органов с образованием некротических очагов, окруженных зоной гранулематозного воспаления.

Клинические проявления церебрального токсоплазмоза, как правило, манифестируют на фоне иммунодефицита с числом  $CD4^+ < 100$  кл/мкл, однако описаны клинические случаи заболевания даже на фоне  $CD4^+ > 200$  кл/мкл, очаги некротического энцефалита при этом меньше, а симптоматика выражена мягче. Метаанализ крупных исследований позволил выработать правило: у 70 % ЛЖВ с церебральным токсоплазмозом число  $CD4^+$ -лимфоцитов не превышает 100 кл/мкл, у 90 % оно менее 200 кл/мкл — ниже этого значения начинают первичную химиопрофилактику, она идентична таковой для ПП. Таким образом, назначение сульфаметаксозола с триметопримом по приведенным выше схемам снижает риски развития обеих оппортунистических инфекций.

Болезнь может развиваться остро или подостро, иногда дебютируя эпилептическим припадком, имеющим вид генерализованных тонико-клонических судорог. В случае подострого начала неврологический дефицит нарастает постепенно в течение нескольких месяцев. Примерно у половины пациентов выявляют лихорадку, чаще субфебрильную.

Симптомы поражения ЦНС при церебральном токсоплазмозе можно разделить на 2 группы: общемозговые и очаговые. К первым относят головную боль, сонливость, угнетение сознания до уровня ступора или сопора. Классические для нейроинфекций проявления гиперчувствительности в виде фотофобии и гиперактузии редки. Манифестные очаговые симптомы выявляются у 70 % пациентов, наиболее распространенные среди них — гемипарезы, параличи ЧМН, атаксия, реже выявляются нарушения со стороны анализаторов в виде гемианопсии и сенсорной афазии. У 5—10 % пациентов отмечают рецидивирующий судорожный синдром.

Внемозговые проявления токсоплазмоза у ЛЖВ отмечают редко, в 1—2 % случаев, наиболее распространены среди них хориоретиниты и пневмонии. В литературе описаны случаи миокардитов, гепатитов и лимфаденитов в исходе генерализации процесса.

Как и в случае ПП, лабораторная диагностика имеет второстепенное значение. При церебральном токсоплазмозе отсутствуют специфические изменения в клиническом и биохимическом анализе крови. В ликворограмме отмечают гиперпротеинархию до 2 г/л (при норме до 0,45 г/л), умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, не превышающий  $100 \times 10^6$ /л (при норме до  $6 \times 10^6$ /л).

Специфическая диагностика основана на серологическом исследовании крови и молекулярно-биологическом — ликвора. ИФА сыворотки на IgM и IgG носит ориентировочный характер, позволяющий с невысокой степенью достоверности исключить факт инфицирования *T. gondii* при отсутствии АТ обоих классов. У ЛЖВ, переносящих церебральный токсоплазмоз, часто не обнаруживают IgM, при этом титр IgG может составлять тысячи разведений, что выступает косвенным свидетельством текущей болезни. ПЦР ликвора на ДНК паразита характеризуется 30%-ной чувствительностью при

100%-ной специфичности: таким образом, положительные результаты теста всегда свидетельствуют о токсоплазменном энцефалите, но отрицательные не позволяют его исключить.

Нейровизуализация — основа диагностики заболевания. Метод выбора — МРТ с контрастным усилением. Выявляемая картина весьма специфична и характеризуется кольцевидными тенями, нередко имеющими тенденцию к слиянию. В центре поражения — очаг некроза, который окружен объемным гало, накапливающим контраст, — это зона перифокального воспаления. МРТ-признаки токсоплазменного энцефалита представлены на рисунке 9.

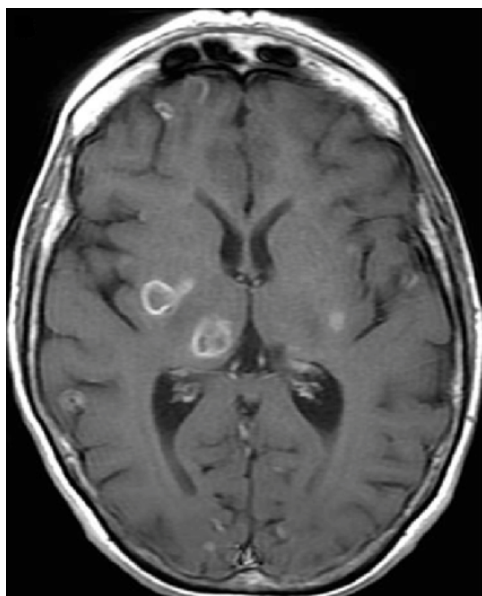


Рис. 9. МРТ ГМ ЛЖВ с признаками церебрального токсоплазмоза

Специфичность метода довольно высока при крупных поражениях и снижается по мере их уменьшения. Токсоплазменные очаги в ГМ у ЛЖВ необходимо дифференцировать с церебральными лимфомами, которые при небольших размерах могут быть почти неотличимы друг от друга. В более редких случаях дифференциальную диагностику проводят с туберкуломами и криптококкомами, они, однако, часто формируются в исходе предсуществующего менингита соответствующей этиологии.

Как и в случае ПП, для этиотропной терапии используют комбинацию сульфаметоксазола с триметопримом, однако суточные дозы, применяемые для лечения, ниже. Ввиду того, что церебральный токсоплазмоз — самая распространенная вторичная патология ЦНС в мире, выявление очаговой симптоматики у ЛЖВ на продвинутых стадиях инфекции является показа-

нием для старта терапии до верификации диагноза лабораторными и/или инструментальными методами. При его опровержении препараты отменяются.

Пероральные формы препарата применяют при отсутствии угнетения сознания, нарушения глотания и иных проявлений бульбарного синдрома. Полная лечебная доза составляет 4 таблетки, дозировкой 400 мг/80 мг, 2 раза в день (для ПП 4 — таблетки 4 раза). Суточная доза корректируется по массе тела и СКФ: при весе меньше 60 кг она пересчитывается в расчете 50 мг сульфаметоксазола на 1 кг. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уменьшается вдвое. Парентеральная доза всегда рассчитывается по массе тела: 50 мг/кг/сут по сульфаметоксазолу и 10 мг/кг/сут по триметоприму, ее делят на 2 введения и назначают внутривенно капельно. Одна ампула раствора эквивалентна 1 таблетке, таким образом, полная терапевтическая доза составляет 4 ампулы раствора 2 раза в день. Продолжительность лечения — 6—8 недель.

Длительность терапии значительно превышает такую для ПП, в связи с чем она часто осложняется миелотоксическими побочными эффектами. Применение фолиевой кислоты для их коррекции противопоказано ввиду того, что повышение концентрации витамина снижает эффективность конкурентного ингибирования дигидроптероатсинтетазы — мишени этиотропной терапии. С этой целью назначают витамер — фолиниевую кислоту («Лейковорин»), которая может трансформироваться в витамин В9 в клетках макроорганизма, но не паразита. Суточная доза составляет 10—20 мг лекарственного средства, принимаемого однократно.

По окончании лечения пациентам назначают вторичную химиопрофилактику, она проводится той же комбинацией препаратов. Назначают 2 таблетки «Ко-тримоксазола» / «Бисептола» 2 раза в сутки. Отменяют препарат при условии абсолютного числа CD4<sup>+</sup> > 200 кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 6 месяцев (условие отмены для ПП — CD4<sup>+</sup> > 100 кл/мкл, интервал — 3 месяца).

## Криптококкоз

Криптококкоз — вторичное заболевание легких и ЦНС, вызываемое дрожжевым грибом вида *Cryptococcus neoformans*. Возбудитель характеризуется мицелиально-дрожжевым диморфизмом и обитает в почве в форме нитчатого мицелия, относимого к виду *Filobasidiella neoformans*, который не является патогенным для человека. Разделение жизненных форм на 2 вида условно и связано с тем, что впервые они были описаны микроскопическими методами. К настоящему моменту доказана их генетическая идентичность. Патогенные дрожжевые формы колонизируют кишечник птиц. Городские сизые голубы — основной антропоургический резервуар криптококкоза.

*C. neoformans* — не единственный возбудитель криптококкоза человека. *C. gatti* также способен вызывать заболевание у людей, однако он чаще становится причиной болезни среди иммунокомпетентных пациентов и пора-

жает преимущественно легкие, в то время как *C. neoformans* — патоген людей с глубокими клеточными иммунодефицитами, имеющий более высокую тропность к ЦНС. Отличаются и их экологические ниши: *C. gatti* чаще выделяют в регионах эвкалиптовых лесов, *C. neoformans* — в зонах, богатых хвойными породами, и городах. Большинство исследователей рассматривают криптококкоз, вызываемый *C. gatti*, как эндемичный, а *C. neoformans* — как оппортунистический. В Европе природная распространенность возбудителя расценивается как невысокая, а потому рутинная первичная химиопрофилактика не рекомендована. В иных регионах (например, в странах Африки южнее Сахары) ее назначают людям с числом  $CD4^+ < 100$  кл/мкл, при положительном тесте сыворотки на АГ возбудителя, в следующем виде: 800 мг флуконазола 1 раз в сутки внутрь на 2 недели, а затем 400 мг в сутки внутрь в течение 8 недель.

Дрожжевые формы *C. neoformans* — округлые клетки, размером 5—8 мкм, с мукополисахаридной капсулой, основным компонентом которой является глюкуронилксилломаннан (ГХМ) — самый иммуногенный антиген возбудителя. В штаммах, выделяемых от людей с иммунодефицитами, капсула часто выражена слабо. Клетки возбудителя активно опсонизируются антителами макроорганизма и фагоцитируются нейтрофилами. Фагоцитоз, однако, из-за капсулы часто остается незавершенным, в связи с чем возбудитель активно эксплуатирует механизм «троянского коня» и пересекает ГЭБ внутри иммунцитов.

Ворота инфекции — нижние дыхательные пути. Первичный очаг инфекции, формирующийся в виде криптококковой пневмонии, часто оказывается малосимптомным, а заболевание манифестирует лишь после гематогенной диссеминации с формированием отсева на мозговых оболочках. Их повреждение ведет к вовлечению в процесс вещества головного мозга с формированием очагов специфического воспаления — криптококком.

Криптококковый менингит — самая частая клиническая форма болезни, она развивается на фоне очень глубокого иммунодефицита с числом  $CD4^+ < 50$  кл/мкл. Заболевание часто развивается подостро, дебютируя головной болью и лихорадкой, но, в отличие от начала церебрального токсоплазмоза, начальный период гораздо более короткий и редко превышает 7 дней. В разгар болезни клиника, как правило, яркая и представлена отчетливо выраженными общемозговыми и менингеальными симптомами. В литературе тем не менее описаны и полностью бессимптомные случаи болезни.

Среди общемозговых преобладает интенсивная давящая опоясывающая головная боль, около половины пациентов отмечают тошноту и рвоту, не приносящую облегчения. Больные часто кричат от боли, находятся в вынужденном положении, позволяющем снизить натяжение воспаленных мозговых оболочек. Выражены светобоязнь и гиперакузия, часто выявляют парезы и параличи отводящего нерва (VI пара ЧМН). Менингеальные симптомы выявляют несколько реже, но определяются они обычно отчетли-

во: обнаруживают резкоположительный симптом ригидности затылочных мышц, симптомы Брудзинского и Кернига. Очаговая симптоматика малохарактерна, ее появление часто не связано с формированием криптококком и имеет под собой иную этиологическую природу: церебральный токсоплазмоз или лимфому ЦНС. Криптококковый менингит в целом имеет злокачественное течение, без этиотропной терапии летальность к исходу 1 месяца болезни практически абсолютная.

Первичный легочный очаг генерализованного криптококкоза — криптококковая пневмония — выявляется не более чем у половины пациентов. Клинические проявления скудные и часто пропускаются на фоне яркой картины поражения ЦНС. Они представлены малопродуктивным кашлем и болями в грудной клетке на стороне поражения. Случаи с тяжелой гипоксией описаны в литературе, но казуистичны.

В качестве средств диагностики используют микроскопическое исследование СМЖ и поиск антигенов возбудителя в ликворе, крови и опционально в БАЛ. Ликворологическая характеристика СМЖ определяет признаки серозного менингита с лимфоцитарным плеоцитозом (норма до  $6 \times 10^6/\text{л}$ ), умеренной гиперпротеинарией (норма до 0,45 г/л) и почти полной аглицорахией (норма до 2,2 ммоль/л) — криптококки чрезвычайно быстро перерабатывают глюкозу. Первичная специфическая диагностика проводится на этапе микроскопического исследования. Мазки ликвора окрашивают индийской тушью, клетки возбудителя, как правило, остаются прозрачными, напоминая на препарате пузырьки воздуха, — капсула препятствует проникновению красителя непосредственно к цитолемме. Применение окраски реактивом Самсона (фуксин + уксусная и карболовая кислоты) на этапе оценки цитоза может выявлять внутриклеточные формы возбудителя в нейтрофилах.

Основа специфической диагностики криптококкоза — обнаружение мукополисахарида капсулы (GXM) в биологическом материале пациента. С этой целью обычно совместно исследуют ликвор и кровь. В случае если выполнялась фибробронхоскопия, БАЛ также подлежит анализу. Антиген возбудителя выявляют латекс-агглютинацией, метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью при более низкой, в сравнении с ПЦР, стоимости. Молекулярно-биологическая диагностика криптококкоза не нашла широкого клинического применения, тем не менее выявление ДНК *C. neoformans* может применяться для верификации диагноза.

Рентгенологическими методами выявляют инфильтративные поражения легких, как правило, они односторонние, часто сочетаются с признаками ЛАП ВГЛУ. Всем пациентам с поражением ЦНС проводят МРТ с контрастным усилением для исключения формирования криптококком, со стороны мозговых оболочек часто определяется их утолщение и полнокровие. На рисунке 10 представлена МРТ ГМ, визуализирующая очаговые поражения у пациента с генерализованным криптококкозом.

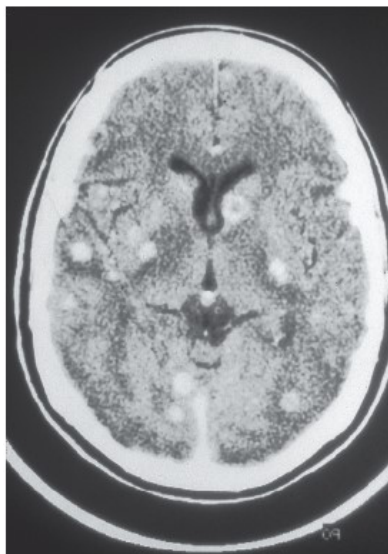


Рис. 10. МРТ ГМ, визуализирующая криптококкомы у пациента с генерализованной формой инфекции

Во избежание развития синдрома иммунной реконституции людям с криптококковым менингитом откладывают старт АРТ на 4 недели с момента начала этиотропной терапии. Симультаный старт лечения антимикотиками и АРТ достоверно чаще вызывает гибель пациентов. Терапия состоит из 3 этапов: индукционного, консолидирующего и поддерживающего, последний, по сути, является вторичной химиопрофилактикой.

**I этап — индукционный**, продолжительность — 4 недели.

Амфотерицина В дезоксихолат по 0,7 мг/кг 1 раз в сутки в/в капельно (разводят строго на 1 л раствора 5%-ной глюкозы) ± флуконазол 200 мг 2 раза в сутки перорально.

Амфотерицина В дезоксихолат — чрезвычайно нефро- и миелотоксичный препарат, в качестве альтернативы ему может быть использован липосомальный амфотерицин В («Амфолип»), дозировкой 3 мг/кг. Молекулы действующего вещества заключены в фосфолипидные везикулы, которые облегчают доступ антимикотика в ЦНС и снижают его патологическое воздействие на почки и ККМ. Данная форма препарата дорога и доступность ее весьма ограничена.

**II этап — консолидирующий**, продолжительность — 8—10 недель или до санации ликвора.

Флуконазол 400 мг 1 раз в сутки перорально.

**III этап — поддерживающий**, до  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 3 месяца.

Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки перорально.

Из структуры патогенетической терапии криптококкового менингита должны быть исключены ГКС: их применение дополнительно уменьшает эффективность формирования гранулем вокруг клеток возбудителя и ухудшает прогноз заболевания. Внутрочерепное давление при этом снижают иными методами: посредством повторных люмбальных пункций, которые полезны еще и для контроля санации ликвора, а также петлевыми диуретиками и растворами  $MgSO_4$ .

### Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВ-инфекция у ЛЖВ — заболевание, характеризующееся висцеральным поражением среди пациентов с глубоким иммунодефицитом ( $< 100$  кл/мкл). Оно протекает в локализованной форме с развитием дисфункции одного органа или в генерализованной форме, при которой в патологический процесс вовлекаются не менее двух органов.

ЦМВ — представитель семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesvirinae*. Крупный, размерами около 150—200 нм, оболочечный вирус, геном которого представлен двуцепочечной молекулой ДНК, что позволяет отнести его к I классу по Балтимору. У иммунокомпетентных людей реплицирует в эндотелиоцитах и фибробластах, не вызывая заболевания и являясь частью нормального виroma организма. Первичный контакт тем не менее может провоцировать развитие мононуклеозоподобного синдрома, особенность которого заключается в более частом обнаружении клинически выраженного гепатита. ЦМВ-инфекция ЛЖВ характеризуется мультиорганным поражением с возможным вовлечением в патологический процесс сетчатки, ЦНС, легких, пищевода и толстой кишки. Основной путь передачи ЦМВ в мире — половой, описана реализация контактного пути через слюну, грудное молоко, мочу.

Локализованная ЦМВ-инфекция обычно характеризуется развитием ретинита, реже выявляют изолированные поражения других органов-мишеней. Ретинит — наиболее распространенное состояние, связанное с ЦМВ у ЛЖВ: 90 % случаев диагностированной ЦМВ-инфекции имеют в своей структуре поражение сетчатки. Ретинит развивается остро или подостро. Пациенты предъявляют жалобы на прогрессирующее снижение остроты зрения, ощущение пелены перед глазами, участки помутнения в полях зрения. Болевой синдром в том или ином виде не определяется. Заболевание обычно дебютирует односторонним поражением, но с течением времени может распространиться на контрлатеральный глаз. Осмотр глазного дна выявляет сливающиеся белые экссудаты с сосудистым рисунком, расположенные на отечном фоне с точечными геморрагиями, офтальмоскопическая картина представлена на рисунке 11. Очаги поражения чаще появляются на периферических участках и с течением времени захватывают центральную ямку, приводя к потере зрения. Кроме того, ЦМВ-ретинит может осложниться отслойкой сетчатки.



Рис. 11. Картина ЦМВ-ретинита, выявляемая при осмотре глазного дна ЛЖВ (ряд авторов описывает ее как «картину куска пиццы»)

Проникнув через ГЭБ, ЦМВ способен вызывать очаговый некротический энцефалит и вентрикулит. Это состояние развивается у людей с более глубоким иммунодефицитом, при уровне  $CD4^+ < 50$  кл/мкл, и почти всегда оказывается проявлением генерализованной ЦМВ-инфекции, симультанно поражающей сетчатку, легкие или органы ЖКТ.

Клинически заболевание развивается подостро и проявляется прогрессирующим снижением когнитивно-мнестических функций, заторможенностью, апатией, дезориентацией. Отчетливые нарушения моторных функций редки и чаще связаны с поражением ядер ЧМН. Ввиду неспецифичности клинической картины основной диагностики оказываются лабораторные методы исследования, в частности ПЦР ликвора на ДНК ЦМВ. Среди инструментальных методов предпочтительным оказывается МРТ головного мозга с контрастным усилением, которая выявляет признаки очагов некроза, утолщения выстилки желудочков и, в случае присоединения менингита, мозговых оболочек, реже определяются признаки гидроцефалии. В ликворограмме наблюдают классическую картину серозного менингита: умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (норма до  $6 \times 10^6$ /л), умеренную гиперпротеинарию (норма: до 0,45 г/л) при нормогликозахии (норма: 2,2—3,9 ммоль/л).

ЦМВ-пневмонит — еще одно состояние, описанное у ЛЖВ с числом  $CD4^+ < 50$  кл/мкл, связано с интерстициальным поражением легочной паренхимы. Его клинические проявления напоминают ПП, но выражены мягче: одышка развивается преимущественно при нагрузках, превышающих привычные, кашель малопродуктивный, нечастый, боли в грудной клетке малохарактерны. ДНК ЦМВ нередко выявляется у ЛЖВ в БАЛ, однако результат таких исследований следует оценивать с осторожностью: в отличие от ЦНС нижние дыхательные пути могут выступать в качестве сайта репликации ЦМВ и в норме. В этом случае стоит принимать во внимание иммун-

ный статус пациента и число копий вируса в 1 мл образца. При выявлении признаков поражения легочного интерстиция на КТ ОГК, достаточном иммунодефиците и отсутствии данных за иную, более распространенную патологию (рутинные бактериальные пневмонии, ПП), ЦМВ-пневмонит может быть диагностирован, если число копий вируса превышает  $2,5 \times 10^4$  в 1 мл образца лаважа. В сложных случаях диагноз может быть установлен на основании патоморфологического исследования легочных биоптатов: оно выявляет специфические для ЦМВ внутриклеточные включения.

ЦМВ-эзофагит — второе по частоте после кандидоза инфекционное заболевание пищевода у ЛЖВ; 45% всех язвенных дефектов органа этиологически связаны с обсуждаемым патогеном. Клинически заболевание проявляется дисфагией или одинофагией, тошнотой, постоянной или периодической болью за грудиной, анорексией и потерей веса. Симптомы чаще развиваются остро, но течение обычно клинически неяркое и связано по большей части с приемом пищи. Заболевание встречается почти исключительно в рамках генерализованной ЦМВ-инфекции, однако данные по числу CD4<sup>+</sup>, ниже которого риски его развития оказываются высокими, на текущий момент отсутствуют. Эндоскопическая картина включает множественные крупные поверхностные язвы, которые тем не менее не являются патогномоничными для данной этиологии. Они требуют лабораторной верификации для дифференциальной диагностики с дефектами, вызванными ВПГ-1,2, идиопатическим и афтозным поражением, тяжелым течением ГЭРБ. Из участков, подозрительных в отношении вирусного поражения, производят забор биоптатов, в которых на микроскопии выявляют специфические для ЦМВ-инфекции включения, в сложных случаях применяют иммуногистохимию. Основным же методом верификации этиологии выступает ПЦР образцов на ДНК ЦМВ, обычно выполняют параллельные исследования на несколько патогенов, в том числе на ВПГ-1,2. Исключение вирусной этиологии эзофагита требует множественной биопсии, большинство руководств рекомендует забирать более 3.

ЦМВ — самая частая причина вирусных колитов у ЛЖВ на продвинутых стадиях инфекции. Как и для ЦМВ-эзофагита пороговые значения CD4<sup>+</sup> однозначно не определены, часто колит выступает проявлением генерализованной инфекции. Клиническими проявлениями состояния обычно выступают лихорадка, боли в животе, диарея с примесью видимой крови в стуле. Как и в случае эзофагита, поражение слизистой оболочки носит язвенный характер. ПЦР кала на ДНК ЦМВ имеет низкую специфичность ввиду того, что часто выявляет генетический материал вируса в лейкоцитах кала, поэтому диагноз верифицируется по результатам изучения биоптатов, полученных при выполнении колоноскопии. Принципы забора материала и методы его исследования аналогичны таковым для диагностики ЦМВ-эзофагита.

Помимо тестов, проводимых при конкретных формах ЦМВ-инфекции, во всех случаях выполняются исследования сыворотки крови. При локализованной инфекции, представленной ретинитом, анализ крови — единственный способ верифицировать диагноз. ИФА на IgM и IgG позволяет

определить лишь факт инфицирования, но не текущего заболевания. Для подтверждения инфекции проводят количественное ПЦР-исследование, при этом вирус можно выявлять как в плазме крови, так и в лейкоцитах после центрифугирования сыворотки. ЦМВ-инфекция считается вероятной при обнаружении не менее  $10^4$  копий вируса в сыворотке или  $10^3$  копий на  $10^5$  лейкоцитов. Выявление ДНК ЦМВ у ЛЖВ в слюне и моче нецелесообразно ввиду того, что вирус может в норме реплицироваться в эпителиях. Для ликвора порог, отделяющий ЦМВ-инфекцию от нормальной репликации, составляет 3500 копий вируса в 1 мл, для БАЛ — 25 000 в 1 мл, для биоптатов пищевода — 25 000 на образец, толстой кишки — 50 000 на образец.

Несмотря на отдельные данные отечественных авторов относительно необходимости назначения первичной профилактики ЦМВ у ЛЖВ с числом  $CD4^+ < 100$  кл/мкл, большинство международных протоколов не рекомендует специфичную ПВТ людям, не переносившим ЦМВ-инфекцию.

Широкое применение нашли два противовирусных препарата, имеющих доказанную эффективность в отношении ЦМВ, — ганцикловир («Цимевен») и валганцикловир («Вальцит» / «Валган»). Эти препараты являются производными гуанина и способны ингибировать киназу UL97, играющую ключевую роль в жизненном цикле вируса. Фоскарнет и цидофовир, также подавляющие репликацию ЦМВ, высокотоксичны и в РФ не зарегистрированы. Ганцикловир выпускают в лиофилизатах для приготовления инфузий, валганцикловир — в пероральных лекарственных формах. Лечебные дозировки стандартизированы:

- 5 мг/кг (1 флакон — 500 мг) ганцикловира 2 раза в сутки;
- 900 мг (2 таблетки) валганцикловира 2 раза в сутки во время еды.

Продолжительность терапии зависит от клинической формы заболевания.

ЦМВ-ретинит:

- ганцикловир внутривенно капельно 14—21 день;
- валганцикловир внутрь 14—21 день — схема допустима только при периферическом поражении сетчатки, ретинит центральной зоны лечится строго ганцикловиром.

ЦМВ-пневмонит, эзофагит, колит:

- ганцикловир внутривенно капельно 21—28 дней;
- валганцикловир внутрь 21—28 дней.

ЦМВ-энцефалит:

- ганцикловир внутривенно капельно 21—42 дня;
- валганцикловир в этом случае не применяют.

По окончании лечения любой клинической формы пациенту назначается вторичная химиопрофилактика валганцикловиром в дозе 900 мг 1 раз в сутки. В условиях ограниченного к нему доступа возможна замена на внутривенное капельное введение ганцикловира в дозе 5 мг/кг 1 раз в сутки. Профилактику прекращают при  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом в 3 месяца.

## **Глава 14. Понятие о синдроме иммунной реконституции и показания к отсроченному старту антиретровирусной терапии**

Синдром иммунной реконституции (в отечественной традиции часто используют термин «воспалительный синдром восстановления иммунной системы» — ВСВИС) — патологическое состояние, проявляющееся обострением предсуществующего или дебютом нового вторичного заболевания после старта АРТ, при условии любого прироста CD4<sup>+</sup> и снижения ВН ВИЧ не менее чем в 10 раз. Как правило, оно выявляется в течение первых 8 недель лечения у людей с исходно очень низким числом CD4<sup>+</sup> (менее 50 кл/мкл). В случае обострения диагностированного вторичного заболевания используют термин «парадоксальная реконституция», в случае дебюта нового — «демаскирующая реконституция».

Всем пациентам с манифестными формами оппортунистических инфекций старт АРТ показан в максимально короткие сроки: не позднее чем через 2 недели с момента начала этиотропной терапии. Из этого правила есть два исключения, при которых интенсивное восстановление клеточного звена иммунитета приводит к массивной гибели клеток возбудителя и развитию жизнеугрожающего интоксикационного синдрома, — это туберкулезный и криптококковый менингиты. Отложенный на 4 недели старт АРТ — эффективный метод профилактики парадоксальной иммунной реконституции у пациентов, которым начата этиотропная терапия этих оппортунистических инфекций.

Для профилактики дебюта криптококкоза в рамках демаскирующей реконституции рекомендуют исследовать кровь на АГ *C. neoformans* у ЛЖВ с CD4<sup>+</sup> < 100 кл/мкл. При положительном тесте следует обследовать ликвор для исключения субклинического менингита.

В большинстве случаев синдром иммунной реконституции не требует дополнительной терапии и разрешается на фоне эффективного лечения вторичных заболеваний. При развитии жизнеугрожающего состояния к терапии добавляют ГКС, криптококкоз как проявление любой формы реконституции является к ним противопоказанием. Обычно применяют преднизолон внутрь в дозировке 1,5 мг/кг в день в течение 2 недель с последующим переводом на 0,75 мг/кг в день еще на 2 недели.

## Тестовые задания

1. К какому классу в структуре классификации Балтимора относится ВИЧ? (один вариант ответа)

- А) Класс III;
- Б) Класс IV;
- В) Класс V;
- Г) Класс VI.

2. Исследования, направленные на выявление антител к какому из перечисленных белков ВИЧ-1, являются методом скрининга ВИЧ-инфекции? (один вариант ответа)

- А) gp41;
- Б) gp120;
- В) p24;
- Г) p55.

3. Чем представлен суперкапсид вириона ВИЧ? (один вариант ответа)

- А) Фрагментом мембраны гладкого эндоплазматического ретикулума;
- Б) Фрагментом мембраны шероховатого эндоплазматического ретикулума;
- Г) Фрагментом цитолеммы;
- Д) Фрагментом мембраны цистерн комплекса Гольджи.

4. Какие из перечисленных биологических жидкостей содержат достаточное количество вирусных частиц ВИЧ для реализации одного из путей передачи ВИЧ-инфекции? (возможен множественный вариант ответа)

- А) Материнское молоко;
- Б) Слюна;
- В) Слезная жидкость;
- Г) Влагалищные выделения.

5. На протяжении каких стадий ВИЧ-инфекции по классификации В. И. Покровского человек, живущий с ВИЧ, является контагиозным? (возможен множественный вариант ответа)

- А) 1-й;
- Б) 2-й;
- В) 3-й;
- Г) 4-й.

6. Какова средняя продолжительность периода «серонегативного окна» при ВИЧ-инфекции? (один вариант ответа)

- А) 7—10 дней;
- Б) 14—21 день;
- В) 21—45 дней;
- Г) 21—90 дней.

7. Заболевания, вызванные какими из перечисленных инфекционных агентов, необходимо дифференцировать от 2-й стадии ВИЧ-инфекции? (возможен множественный вариант ответа)

- А) *Toxoplasma gondii*;
- Б) Вирус герпеса 6-го типа;
- В) Вирус Эпштейна — Барр;
- Г) Цитомегаловирус.

8. Экзантему, возникающую у пациентов во 2-й стадии ВИЧ-инфекции, необходимо дифференцировать с сыпью, свойственной следующим инфекционным заболеваниям (возможен множественный вариант ответа):

- А) Корь;
- Б) Краснуха;
- В) Эпидемический паротит;
- Г) Ветряная оспа.

9. Пациент, 35 лет, MSM. Около 1 года назад установлен диагноз «ВИЧ-инфекция», АРТ после установления диагноза не получал. На текущий момент госпитализирован в инфекционный стационар с диагнозом при поступлении «Опоясывающий герпес. Ганглионеврит I пары тройничного нерва слева, средней степени тяжести». В ходе проведенного обследования данные за иные вторичные заболевания не получены, опоясывающий герпес переносит впервые в жизни. Установите стадию ВИЧ-инфекции. (один вариант ответа)

- А) 2Б;
- Б) 3;
- В) 4А;
- Г) 4Б;
- Д) 4В.

10. При каком уровне  $CD4^+$ -клеток в абсолютных значениях пациент нуждается в первичной профилактике пневмоцистной пневмонии? (один вариант ответа)

- А) Менее 350 кл/мкл;
- Б) Менее 200 кл/мкл;
- В) Менее 100 кл/мкл;
- Г) Менее 50 кл/мкл.

11. При каком уровне  $CD4^+$ -клеток в абсолютных значениях пациент нуждается в первичной профилактике церебрального токсоплазмоза? (один вариант ответа)

- А) Менее 350 кл/мкл;
- Б) Менее 200 кл/мкл;
- В) Менее 100 кл/мкл;
- Г) Менее 50 кл/мкл.

12. При каком уровне CD4<sup>+</sup>-клеток в абсолютных значениях пациент нуждается в первичной профилактике микобактериозов, вызываемых нетуберкулезными микобактериями, в случае отсутствия доступа к АРТ? (один вариант ответа)

- А) Менее 350 кл/мкл;
- Б) Менее 200 кл/мкл;
- В) Менее 100 кл/мкл;
- Г) Менее 50 кл/мкл.

13. При каком уровне CD4<sup>+</sup>-клеток в абсолютных значениях пациент нуждается в первичной профилактике туберкулеза? (один вариант ответа)

- А) Менее 350 кл/мкл;
- Б) Менее 200 кл/мкл;
- В) Менее 100 кл/мкл;
- Г) Менее 50 кл/мкл.

14. Препаратом первой линии для первичной профилактики пневмоцистной пневмонии является (один вариант ответа):

- А) Флуконазол;
- Б) Метронидазол;
- В) Сульфаметоксазол + триметоприм;
- Г) Кларитромицин + доксициклин.

15. Препаратом первой линии для первичной профилактики церебрального токсоплазмоза является (один вариант ответа):

- А) Албендазол;
- Б) Метронидазол;
- В) Сульфаметоксазол + триметоприм;
- Г) Тинидазол.

16. Препаратом первой линии для первичной профилактики микобактериозов, вызываемых нетуберкулезными микобактериями, является (один вариант ответа):

- А) Амоксициллин;
- Б) Цефиксим;
- В) Азитромицин;
- Г) Левофлоксацин.

17. Препаратом первой линии для первичной профилактики туберкулеза у ЛЖВ является (один вариант ответа):

- А) Изониазид;
- Б) Левофлоксацин;
- В) Кларитромицин;
- Г) Пиразинамид.

18. Какой белок ВИЧ-1 можно использовать как антигенный маркер для ранней диагностики ВИЧ-инфекции? (один вариант ответа)

- А) p17;
- Б) p24;
- В) p31;
- Г) p51.

19. После перенесенного инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, через какой срок необходимо рекомендовать пациенту первое повторное обследование на ВИЧ? (один вариант ответа)

- А) 2 недели;
- Б) 1 месяц;
- В) 2 месяца;
- Г) 3 месяца.

20. В ходе обследования пациента, доставленного в инфекционный стационар с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз», получен положительный тест на АТ к ВИЧ методом ИФА в двух различных тест-системах. При этом по анализу методом иммуноблоттинга результат сомнительный. Возможна ли верификация ВИЧ-инфекции в данной ситуации? (один вариант ответа)

- А) Да, необходимо установить диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия 2Б».
- Б) Да, необходимо установить диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия 3».
- В) Нет, необходимо повторно назначить иммуноблот через 2 недели.
- Г) Нет, необходимо повторно назначить иммуноблот через 4 недели.

21. Пациенту, получающему ламивудин в качестве АРТ, противопоказано назначение следующего препарата (один вариант ответа):

- А) Зидовудин;
- Б) Абакавир;
- В) Тенофовир;
- Г) Эмтрицитабин.

22. Наиболее часто осложнение в виде анемии развивается у пациентов, длительно принимающих в качестве АРТ (один вариант ответа):

- А) Зидовудин;
- Б) Абакавир;
- В) Тенофовир;
- Г) Эмтрицитабин.

23. Наиболее часто осложнение в виде хронического интерстициального нефрита развивается у пациентов, длительно принимающих в качестве АРТ (один вариант ответа):

- А) Зидовудин;
- Б) Абакавир;
- В) Тенофовир;
- Г) Эмтрицитабин.

24) Пациентам, страдающим хронической сердечной недостаточностью, необходимо избегать назначения следующего препарата (один вариант ответа):

- А. Зидовудин;
- Б) Абакавир;
- В) Тенофовир;
- Г) Эмтрицитабин.

25. Наиболее часто осложнения в виде токсического поражения печени возникают при приеме следующего класса АРТ (один вариант ответа):

- А) НИОТ;
- Б) ННИОТ;
- В) ИП;
- Г) ИИ.

26. Наиболее часто осложнения в виде дислипидемии возникают при приеме следующего класса АРТ (один вариант ответа):

- А) НИОТ;
- Б) ННИОТ;
- В) ИП;
- Г) ИИ.

27. Какой рентгенологический паттерн наиболее часто выявляется по результатам КТ ОГК у пациентов, страдающих пневмоцистной пневмонией? (один вариант ответа)

- А) Двусторонняя интерстициальная пневмония;
- Б) Односторонние инфильтраты с преимущественной локализацией в нижних долях легких;
- В) Односторонние очаги, сочетающиеся с внутригрудной лимфаденопатией;
- Г) Двусторонние инфильтраты с преимущественной локализацией в нижних долях легких.

28. Наиболее ранним высокоспецифичным клиническим признаком пневмоцистной пневмонии является (один вариант ответа):

- А) Продуктивный кашель;
- Б) Боль в грудной клетке на стороне поражения;
- В) Одышка;
- Г) Кровохарканье.

29. Препаратом выбора для лечения пневмоцистной пневмонии является (один вариант ответа):

- А) Левофлоксацин;
- Б) Цефиксим;
- В) Сульфаметоксазол + триметоприм;
- Г) Флуконазол.

30. Морфологическим субстратом церебрального токсоплазмоза является (один вариант ответа):

- А) Серозный энцефалит;
- Б) Гнойный энцефалит;
- В) Геморрагический энцефалит;
- Г) Некротический энцефалит.

31. Какой рентгенологический паттерн наиболее часто выявляется по результатам МРТ ГМ у пациентов, страдающих церебральным токсоплазмозом? (один вариант ответа)

- А) Утолщение мозговых оболочек при интактном веществе головного мозга;

Б) Множественные мелкие (до 5 мм) очаги высокой плотности в веществе головного мозга и мозговых оболочках;

В) Полостные образования, локализующиеся преимущественно в веществе базальных ядер головного мозга;

Г) Округлые очаги в веществе головного мозга с массивным перифокальным отеком.

32. Препаратом выбора для лечения церебрального токсоплазмоза является (один вариант ответа):

А) Цефтриаксон;

Б) Метронидазол;

В) Сульфаметоксазол + триметоприм;

Г) Тинидазол.

33. Какой из перечисленных красителей применяют для экспресс-диагностики церебрального криптококкоза в ходе окраски препаратов ликвора? (один вариант ответа)

А) Метиленовый синий;

Б) Индийская тушь;

В) Кислый фуксин;

Г) Акридиновый оранжевый.

34. Какой серологический метод направлен на поиск капсульного антигена криптококков в ликворе? (один вариант ответа)

А) ИФА;

Б) РИФ;

В) Латекс-агглютинация;

Г) ИХА.

35. Препарат выбора, применяемый в инициальной фазе этиотропной терапии криптококкового менингита, — это (один вариант ответа):

А) Каспофунгин;

Б) Амфотерицин В;

В) Флуконазол;

Г) Итраконазол.

36. Минимальный срок этиотропной терапии кандидозного эзофагита флуконазолом у ЛЖВ составляет (один вариант ответа):

А) 7 дней;

Б) 14 дней;

В) 21 день;

Г) 28 дней.

37. Наиболее частым глазным проявлением ЦМВ-инфекции у ЛЖВ является (один вариант ответа):

А) Кератоконъюнктивит;

Б) Склерит;

В) Иридоциклит;

Г) Хориоретинит.

38. В качестве пероральной этиотропной терапии ЦМВ-инфекции у ЛЖВ рекомендовано применение (один вариант ответа):

- А) Ацикловира;
- Б) Валацикловира;
- В) Валганцикловира;
- Г) Фамцикловира.

39. Какие из перечисленных инфекционных агентов могут быть причиной поражения толстой кишки у ЛЖВ? (возможен множественный вариант ответа)

- А) Вирус герпеса человека 8-го типа;
- Б) Цитомегаловирус;
- В) *Candida albicans*;
- Г) Вирус простого герпеса 1-го типа.

40. При ко-инфекции ВИЧ и ВГВ какой препарат рекомендовано включать в схему АРТ (один вариант ответа):

- А) Тенофовир;
- Б) Ламивудин;
- В) Зидовудин;
- Г) Абакавир.

41. Схемой этиотропной терапии первой линии для локализованных форм микобактериозов, вызванных микроорганизмами группы *Mycobacterium avium complex* (МАС) является (один вариант ответа):

- А) Изониазид + рифампицин + этамбутол;
- Б) Пиразинамид + рифабутин + этамбутол;
- В) Левофлоксацин + рифабутин + пиразинамид;
- Г) Кларитромицин + рифабутин + этамбутол.

42. В случае аварийной ситуации на рабочем месте, не исключающей возможность заражения ВИЧ-инфекцией, медработнику необходимо принимать АРТ в качестве постконтактной профилактики на протяжении (один вариант ответа):

- А) 14 дней;
- Б) 28 дней;
- В) 60 дней;
- Г) 90 дней.

43. Какова рекомендуемая продолжительность назначения АРТ новорожденному, рожденному от матери, живущей с ВИЧ-инфекцией, вступившей в роды с неопределяемой вирусной нагрузкой? (один вариант ответа)

- А) 4 недели;
- Б) 8 недель;
- В) 12 недель;
- Г) 16 недель.

44. При каком уровне CD4<sup>+</sup>-клеток в абсолютных значениях ЛЖВ не противопоказано применение живых вакцин (один вариант ответа)?

- А) Не менее 100 кл/мкл;

- Б) Не менее 200 кл/мкл;
- В) Не менее 350 кл/мкл;
- Г) Применение живых вакцин у ЛЖВ возможно лишь при нормальных уровнях CD4<sup>+</sup>-клеток.

45. Какие из перечисленных антиретровирусных препаратов зарегистрированы для применения в виде парентеральных лекарственных форм? (возможен множественный вариант ответа)

- А) Долутегравир;
- Б) Каботегравир;
- В) Рилпивирин;
- Г) Доравирин.

46. Для перевода пациента с тройной схемы АРТ на битерапию необходимо соблюдение следующих условий (один вариант ответа):

- А) Неопределяемая вирусная нагрузка и число CD4<sup>+</sup>-клеток более 500 в 1 мкл в течение 12 месяцев.
- Б) Неопределяемая вирусная нагрузка и число CD4<sup>+</sup>-клеток более 500 в 1 мкл в течение 6 месяцев.
- В) Неопределяемая вирусная нагрузка и число CD4<sup>+</sup>-клеток более 800 в 1 мкл в течение 12 месяцев.
- Г) Неопределяемая вирусная нагрузка и число CD4<sup>+</sup>-клеток более 800 в 1 мкл в течение 6 месяцев.

47. На фоне эффективной АРТ возможны разовые подъемы вирусной нагрузки ВИЧ, не свидетельствующие о неэффективности терапии, до уровня (один вариант ответа):

- А) 1000 копий вируса в 1 мл;
- Б) 500 копий вируса в 1 мл;
- В) 100 копий вируса в 1 мл;
- Г) На фоне эффективной АРТ вирусная нагрузка сохраняется неопределяемой.

48. Выберите возможные критерии верификации диагноза «Синдром восстановления иммунной системы» у ЛЖВ (возможен множественный вариант ответа):

- А) Развитие симптомов нового вторичного заболевания после старта АРТ;
- Б) Усугубление течения вторичного заболевания, существующего до старта АРТ;
- В) Снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ не менее чем в 10 раз;
- Г) Прирост числа CD4<sup>+</sup>-клеток после старта АРТ.

49. Для предупреждения развития синдрома восстановления иммунной системы после начала этиотропной терапии оппортунистической инфекции старт АРТ должен быть отложен (один вариант ответа):

- А) Не менее чем на 7 дней;
- Б) Не менее чем на 14 дней;
- В) Не менее чем 21 день;
- Г) Не менее чем на 28 дней.

50. Выявление туберкулеза органов дыхания при отсутствии иных признаков вторичных заболеваний у ЛЖВ позволяет верифицировать стадию заболевания (один вариант ответа):

- А) 3;
- Б) 4А;
- В) 4Б;
- Г) 4В.

51. Среди перечисленных вторичных заболеваний наиболее глубокий уровень иммунодефицита требуется для развития (один вариант ответа):

- А) Туберкулеза органов дыхания;
- Б) Пневмоцистной пневмонии;
- В) ЦМВ-пневмонита;
- Г) Пневмококковой пневмонии.

### Ответы на тестовые задания

Номер вопроса	Ответ
1	Г
2	Б
3	Г
4	А, Г
5	А, Б, В, Г
6	Г
7	А, Б, В, Г
8	А, Б
9	В
10	Б
11	Б
12	Г
13	А
14	В
15	В
16	В
17	А
18	Б
19	Г
20	В
21	Г
22	А
23	В
24	Б
25	Б
26	В
27	А
28	В
29	В
30	Г
31	Г
32	В
33	Б
34	В
35	Б
36	Б
37	Г
38	В
39	А, Б, В, Г
40	А
41	Г
42	Б

Номер вопроса	Ответ
43	А
44	Б
45	Б, В
46	Б
47	А
48	А, Б, В, Г
49	Г
50	В
51	В

## Клинические задачи

### Задача 1.

Мужчина 24 лет направлен в кабинет инфекционных заболеваний врачом-терапевтом с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз, затяжное течение». Около 3 недель назад пациент отметил умеренные по интенсивности жгучие боли в горле, усиливающиеся при глотании, повышение температуры тела до 37,5 °С, которое ощущал чувством жара и слабостью. В течение недели самостоятельно полоскал горло раствором соды, рассасывал леденцы с антисептиком, к врачу не обращался. В начале 2-й недели болезни отметил увеличение ЛУ передне-латеральных, подзатылочных групп с обеих сторон, подмышечных слева, на передней поверхности покровов грудной клетки — крупную, до 2 см в диаметре, сливную пятнисто-папулезную сыпь. Обратился к врачу-терапевту, установлен диагноз «ОРВИ, легкой степени тяжести», назначены «Арбидол», полоскание горла раствором хлоргексидина, рассасывание таблеток «Астрасепт», ибупрофен при температуре выше 38,0 °С. Спустя 5 дней на фоне лечения пациент не отметил улучшения самочувствия, жгучая боль в горле распространилась на корень языка, где появился зловонный творожистый налет, сохранялся субфебрилитет, сыпь разрешилась, появления новых элементов не отмечал, ЛУ — без динамики, увеличены в тех же группах, мягкоэластической консистенции, безболезненны. По результатам исследований, выполненных после первого визита к терапевту: в КАК — относительный лимфоцитоз, в биохимическом анализе крови — без отклонений. Дополнительно выполнен забор крови на АТ к ВЭБ, ЦМВ, ВИЧ, мазки из зева на флору. Спустя 3 дня получены результаты: IgM VCA — отр., IgG EA — пол., IgG NA — пол., IgM, IgG к ЦМВ — отр., АТ к gp120 — отр., p24 — сомнит., в мазке — высев *C.albicans*, пациент направлен в КИЗ для определения дальнейшей тактики обследования и лечения.

### Вопросы

1. На основании приведенных клинико-лабораторных данных какую этиологию описанного состояния вы можете предположить?
2. Какие анамнестические данные необходимо уточнить у пациента?
3. В случае отрицательных результатов серологических тестов, направленных на определение этиологии текущего состояния, необходимо ли проведение ретестирования? В какие сроки его нужно выполнить и какие методы использовать?
4. Среди приведенных результатов серологических анализов по какому вирусному патогену наиболее вероятно выявление сероконверсии в повторном исследовании? Сформулируйте клинический диагноз, который необходимо установить в этом случае.
5. Назначьте этиотропную терапию.

**Задача 2.**

В КИЗ поликлиники на консультацию инфекциониста из районного ЖК направлена беременная женщина 27 лет на 10-й неделе гестации с диагнозом «Антитела к ВИЧ, впервые выявленные». Накануне в поликлинику доставлен конверт с результатами исследования крови на АТ к ВИЧ из референс-лаборатории с положительными результатами исследования на АТ к gp120 в двух различных тест-системах, полностью положительным иммуноблотом на спектр АТ к ВИЧ.

Из анамнеза: за прошедшие 12 месяцев за пределы региона не выезжала, у стоматолога не лечилась, оперативные вмешательства в течение жизни, гемотрансфузии отрицает. Акушерский анамнез: Б-1, Р-0, А-0, В-0. Татуировки, употребление ПАВ, нахождение в МЛС отрицает. Работает бухгалтером. Проживает с супругом, 29 лет, имеющим опыт внутривенного употребления метадона более 5 лет назад.

Физикальный осмотр неинформативен: без клинических признаков текущей инфекционной патологии, в КАК, биохимическом анализе крови, ОАМ — норма.

**Вопросы.**

1. На основании приведенных клинико-лабораторных данных установить предварительный диагноз.

2. Показан ли пациентке старт АРТ на текущий момент? Какая схема будет для нее предпочтительной.

3. Возможно ли рождение ребенка без ВИЧ-инфекции? Какие методы применяют для профилактики вертикальной передачи ВИЧ?

4. Каким образом различаются методы профилактики вертикальной передачи в случае достижения и недостижения неопределяемой ВН ВИЧ у матери к моменту родоразрешения?

5. Как обследуют ребенка, рожденного от матери, живущей с ВИЧ?

**Задача 3.**

В приемный покой инфекционного стационара доставлен мужчина 53 лет с диагнозом СМП «Основной: ВИЧ-инфекция, прогрессирование, без АРТ. Сопровождающие: левосторонняя верхнедолевая пневмония». Из анамнеза известно, что в течение 20 лет живет с ВИЧ, 15 лет назад АРТ была назначена впервые, в связи с плохой переносимостью имела место коррекция спустя полгода. Вторую схему принимал 3 года, после чего переехал в другой регион, лечение прервал. Общая продолжительность прерывания АРТ на текущий момент — 11 лет. Более 20 лет назад в течение года употреблял героин внутривенно.

Настоящее ухудшение самочувствия отмечает в течение месяца, описывает выраженную общую слабость, снижение массы тела, периодический дискомфорт в параумбиликальной области, не связанный с приемом пищи, учащенный кашицеобразный стул до 3 раз в сутки. Около недели назад на-

чал замечать повышение температуры тела в вечернее время до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , повышенную потливость во время ночного сна. За 3 дня до госпитализации начал беспокоить малопродуктивный кашель, в связи с чем обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства. В день обращения выполнен Rg ОГК, выявивший инфильтрат в верхней доле левого легкого, направлен на консультацию в КИЗ. Инфекционистом госпитализирован в инфекционный стационар с бригадой СМП.

В ходе проведенного обследования в отделении в КАК выявлены признаки нормохромной анемии средней степени тяжести, лимоцитарный лейкоцитоз с числом WBC  $17,5 \times 10^9/\text{мл}$ , в биохимическом анализе крови С-РБ — 100 мг/л, иные показатели в пределах референсных значений. В иммунограмме  $\text{CD4}^+$  — 12 кл/мкл, ВН ВИЧ — 600 000 копий/мл. Пациенту выполнена КТ ОГК, выявившая инфильтрат в S1 левого легкого и ЛАП ВГЛУ, по УЗИ ОБП определены признаки ЛАП ВБЛУ. Назначены мокрота, моча, кал на КУМ, получены положительные результаты микроскопии в кале. Пациенту выполнена ФБС, по результатам микроскопии КУМ обнаружены в БАЛ.

#### **Вопросы.**

1. Какие дополнительные лабораторные исследования следует назначить пациенту для определения этиологии текущего заболевания?

2. Какие результаты дополнительных лабораторных исследований вы ожидаете у пациента? На основании приведенных клинико-лабораторных данных более высока вероятность выявления туберкулезных или нетуберкулезных микобактерий? Сформулируйте предполагаемый диагноз.

3. Показан ли пациенту немедленный старт АРТ? В каком случае старт терапии должен быть отложен? Предложите схему лечения.

4. Сформируйте схему этиотропной терапии вторичного заболевания в случае выявления у пациента признаков инфекции, вызванной НТМБ.

5. Определите объем первичной и вторичной химиопрофилактики и ее продолжительность.

#### **Задача 4.**

В приемный покой инфекционного стационара доставлена пациентка 45 лет с лихорадкой, сопровождающейся подъемом температуры тела до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , и одышкой в покое с ЧДД 35—40 в минуту. Из анамнеза: считает себя больной в течение недели, 7 дней назад отметила повышение температуры тела до  $38—38,5^{\circ}\text{C}$ , которое ощущала жаром, и малопродуктивный кашель, сопровождающийся отхождением скудного количества слизистой мокроты. Обратилась в поликлинику по месту жительства, выполнен экспресс-тест мазка из носоглотки на АГ SARS-CoV2 по методу ИХА, получен положительный результат, установлен диагноз «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV2, средней степени тяжести», назначены «Арбидол», полоскание горла раствором «Мирамиситин», рассасывание таблеток «Граммидин»,

парацетамол при температуре выше 38,0°C. В течение недели на фоне проводимого лечения улучшения самочувствия не отмечала, развивалось постепенное снижение толерантности к физическим нагрузкам, к 7-му дню болезни одышка стала постоянной. Вызвала бригаду СМП, госпитализирована в инфекционный стационар. При расспросе выяснено, что в течение 15 лет страдает ВИЧ-инфекцией, сразу после верификации диагноза была назначена схема AZT/3ТС + EFV, прием которой прервала самостоятельно около 5 лет назад в связи с плохой переносимостью. По результатам проведенных исследований: в КАК нормохромная анемия легкой степени тяжести, лейкоцитоз с числом WBC до  $15 \times 10^9/\text{мл}$ , без признаков лимфопении, в биохимическом анализе крови С-РБ — 75 мг/л, ЛДГ — 575 Ед/л, иные показатели в пределах референсных значений. В иммунограмме  $\text{CD4}^+$  — 123 кл/мкл, ВН ВИЧ — 575 000 копий/мл. Пациентке выполнена КТ ОГК, по результатам которой выявлены признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии с усилением легочного рисунка в прикорневых отделах.

### Вопросы.

1. На основании приведенных клинико-лабораторных и рентгенологических данных сделайте вывод о том, какова вероятная этиология текущего состояния? Сформулируйте предполагаемый диагноз.
2. Какие дополнительные лабораторные исследования следует назначить пациентке для уточнения этиологии текущего заболевания?
3. Показан ли пациентке немедленный старт АРТ? Предложите схему лечения.
4. Сформируйте схему этиотропной терапии вторичного заболевания. Предложите методы коррекции дыхательной недостаточности.
5. Определите объем вторичной химиопрофилактики по окончании лечения и ее продолжительность.

### Задача 5.

В приемный покой инфекционного стационара доставлен мужчина 45 лет в состоянии умеренного оглушения. Какексичен, на вопросы отвечает с промедлением, односложно. Со слов сопровождающего сожителя, в течение прошедшего месяца пациент отмечал повышенную утомляемость, сонливость, около недели назад стал идеаторно и моторно заторможен, на вопросы отвечал с задержкой, медленно принимал пищу или отказывался от нее вовсе. За час до настоящей госпитализации имел место генерализованный судорожный припадок, который случился впервые в жизни, в этой связи на дом была вызвана бригада СМП.

Из анамнеза: около 10 лет назад пациент освобожден из мест лишения свободы, где пребывал 5 лет, после заключения под стражу впервые диагностирована ВИЧ-инфекция, назначена АРТ. По окончании срока в центр СПИДа не обращался, терапию не принимал. Около 20 лет назад в течение нескольких месяцев употреблял метадон внутривенно.

Объективно: состояние тяжелое, сознание угнетено до уровня оглушения, положение пассивное, кахексичен. Менингеальные симптомы отрицательны. Определяются признаки анизокории OD > OS. Снижение мышечной силы правой верхней конечности при попытке сжать кисть врача. Опущение правого угла ротовой щели и наружного угла правой глазной щели. Кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен. Язык обложен густым белесоватым зловонным налетом, его положение в ротовой полости асимметрично, определяется провисание небной занавески. Пациент поперхивается при попытке пить. Без признаков экзантемы и энантемы. ЛУ в группах, доступных пальпации, не увеличены, мягкие, эластичные, не спаяны с окружающими тканями. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС — 55 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 16 в минуту. Живот мягкий, пальпация безболезненна во всех отделах, без физикальных признаков гепато- и спленомегалии. Мочеиспускание безболезненное, стула не было 3 дня. Больной переведен в отделение. По результатам проведенных исследований: в КАК выявлены признаки нормохромной анемии средней степени тяжести, смешанный лейкоцитоз с числом WBC —  $12 \times 10^9$ /мл, тромбоцитопения с числом PLT —  $110 \times 10^9$ /мл. В биохимическом анализе крови С-РБ — 35 мг/л, иные показатели в пределах референсных значений. В иммунограмме CD4<sup>+</sup> — 23 кл/мкл, ВН ВИЧ — 850 000 копий/мл.

### Вопросы.

1. На основании приведенных клинико-лабораторных данных определите, какова наиболее вероятная причина текущего состояния? Сформулируйте диагноз в случае верификации наиболее частой этиологии из возможных. Предложите нозологии для дифференциально-диагностического поиска.

2. Какие дополнительные методы лабораторного и инструментального исследования необходимо выполнить для уточнения возбудителя настоящего заболевания?

3. Показан ли пациенту немедленный старт АРТ? Предложите схему лечения.

4. Сформируйте схему этиотропной терапии вторичного заболевания при условии сохранения признаков бульбарного синдрома и снижения веса пациента до 48 кг. Предложите методы консервативной коррекции очаговой симптоматики.

5. Определите объем вторичной химиопрофилактики по окончании лечения и ее продолжительность.

### Задача 6.

В приемный покой инфекционного стационара доставлен мужчина 47 лет, кахексичен, стонет от боли. Положение вынужденное: больной лежит на боку, бедра приведены к передней брюшной стенке, голова запрокинута. Сознание угнетено до уровня поверхностного оглушения. Со слов сопровождающей матери, страдает ВИЧ-инфекцией в течение 15 лет, АРТ

никогда не принимал. В течение прошедших полутора лет значительно потерял в весе, на протяжении последней недели стал заторможен, раздражителен, резко реагировал на дневной и яркий искусственный свет. Накануне отметил ухудшение самочувствия, появление интенсивной опоясывающей головной боли, которая прогрессивно нарастала в течение дня и к вечеру стала нестерпимой. Принял несколько таблеток парацетамола — без эффекта. Ночью найден матерью в постели кричащим от головной боли в текущем вынужденном положении. Вызвана бригада СМП, доставлен в стационар.

Объективно: состояние тяжелое, сознание угнетено до уровня поверхностного оглушения, положение вынужденное — «поза легавой собаки». При попытке привести подбородок к груди пациент кричит от боли, нижний симптом Брудзинского и симптом Кернига — резко положительные. При попытке оценить реакцию зрачков на свет больной зажмуривается. Лицо симметрично, язык латерально не отклонен, обложен творожистым налетом, небная занавеска в тонусе. Снижение мышечной силы верхних и нижних конечностей не определяется. Кожные покровы тела обычной окраски, лица — гиперемированы, горячие, влажные от пота, тургор сохранен. Без признаков экзантемы и энантемы. ЛУ в группах, доступных пальпации, мягкие, эластичные, не спаяны с окружающими тканями. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС — 95 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 18 в минуту. Живот мягкий, пальпация безболезненна во всех отделах, без физикальных признаков гепато- и спленомегалии. Мочеиспускание безболезненное, стул, со слов, в норме. Больной переведен в отделение. По результатам проведенных исследований: в КАК выявлены признаки нормохромной анемии средней степени тяжести, смешанный лейкоцитоз с числом WBC —  $21 \times 10^9/\text{мл}$ , тромбоцитопения с числом PLT —  $145 \times 10^9/\text{мл}$ . В биохимическом анализе крови СРБ — 56 мг/л, иные показатели — в пределах референсных значений. В иммунограмме CD4<sup>+</sup> — 12 кл/мкл, ВН ВИЧ — 1 530 000 копий/мл. Выполнена люмбальная пункция. В ликворограмме: смешанный плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов —  $900 \times 10^6$  кл/мл, белок — 1,1 г/л, глюкоза — 0,5 ммоль/л. При окраске тушью препарат СМЖ забракован в связи с попаданием пузырьков воздуха в раствор красителя между предметным и покровным стеклами.

### Вопросы.

1. На основании приведенных клинико-лабораторных данных сделайте вывод о том, какая этиология текущего состояния наиболее вероятна? Сформулируйте предполагаемый диагноз.

2. Какие дополнительные лабораторные и инструментальные исследования необходимо выполнить пациенту для уточнения возбудителя нейротинфекции.

3. Показан ли пациенту немедленный старт АРТ? С чем может быть связано отложенное начало лечения? Предложите комбинацию противовирусных препаратов.

4. Сформируйте схему этиотропной терапии вторичного заболевания. Предложите методы консервативной коррекции менингеальной симптоматики.

5. Определите объем первичной и вторичной химиопрофилактики по окончании лечения и ее продолжительность.

### Задача 7.

В приемный покой инфекционного стационара поступил пациент 27 лет с жалобами на выраженное снижение остроты зрения на левом глазу, ощущение пелены перед ним, помутнение в левой верхней четверти поля зрения. Болевой синдром отрицает. Симптомы развивались подостро в течение полутора месяцев, к офтальмологу не обращался. Со слов, около 3 недель назад при подготовке к плановой герниопластике левосторонней паховой грыжи впервые в жизни был получен положительный анализ на ВИЧ. Направлен на консультацию в центр СПИДа, где по результатам обследования были выявлены признаки глубокого иммунодефицита со снижением абсолютного числа  $CD4^+$  до 89 кл/мкл, высокой ВН ВИЧ — 1 500 000 копий/мл. Консультирован офтальмологом, по результатам осмотра глазного дна описаны два периферических сливных белесоватых экссудата на отечном фоне в наружном верхнем квадранте сетчатки левого глаза, правый глаз интактен. Врачом-инфекционистом выдано направление на госпитализацию.

Из анамнеза: за прошедшие 12 месяцев за пределы региона не выезжал, у стоматолога не лечился, операции, гемотрансфузии отрицает. Пребывание в МЛС, наличие татуировок отрицает. МСМ, на текущий момент имеет единственного постоянного полового партнера, барьерной контрацепцией не пользуется. Около 5 лет назад практиковал рекреационное употребление психостимуляторов (альфа-ПВП, мефедрон), инъекционное употребление ПАВ отрицает. Половой жизнью живет с 18 лет, общее число половых партнеров — более 50, барьерной контрацепцией пользовался нерегулярно. В анамнезе — пролеченный 3 года назад урогенитальный хламидиоз, иные ЗППП, ВГ, туберкулез отрицает. Работает барменом.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы обычной окраски, чистые, сыпи нет. Слизистые, доступные физикальному осмотру, обычной окраски и влажности, без признаков энантемы. Склеры и конъюнктивы не инъецированы, прозрачность роговицы сохранена. Клинически выраженной менингеальной и очаговой симптоматики нет. ЛУ, доступные пальпации, мягкоэластической консистенции, безболезненны, не спаяны с окружающими тканями. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС — 71 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 16 в минуту. Живот мягкий, пальпация безболезненна во всех отделах, без физикальных признаков гепато- и спленомегалии. Мочепуспускание безболезненное, стул, со слов, в норме. Больной переведен в отделение. По результатам проведенных исследований: в КАК — норма, в биохимическом анализе крови СРБ — 17 мг/л, иные показатели в пределах референсных значений.

**Вопросы.**

1. На основании приведенных клинико-лабораторных данных сделайте вывод о том, какая этиология текущего состояния наиболее вероятна? Сформулируйте предполагаемый диагноз.

2. Какие дополнительные лабораторные исследования необходимо выполнить пациенту для уточнения этиологии поражения сетчатки?

3. Показан ли пациенту немедленный старт АРТ? Предложите комбинацию противовирусных препаратов.

4. Сформируйте схему этиотропной терапии вторичного заболевания.

5. Определите объем первичной и вторичной химиопрофилактики по окончании лечения, их продолжительность.

## Ответы на клинические задачи

### Задача 1.

1. На основании приведенных симптомов заболевания правомерно установление предварительного клинического диагноза «Инфекционный мононуклеоз неуточненной этиологии, легкой степени тяжести». О подобной нозологии свидетельствуют лихорадка, полиаденопатия, симптомы фарингита, экзантема, лимфоцитоз в КАК. Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобные синдромы у человека вызывают несколько патогенов: ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа, ВИЧ, *T. gondii*. Приведенные данные серологических тестов позволяют исключить ВЭБ и ЦМВ как этиологические агенты текущего состояния. Отсутствие АТ к gp120 на фоне сомнительного анализа на АТ p24 возможно в период серологического окна при острой ВИЧ-инфекции. При этом обнаружение в мазках ротоглотки *C. albicans* может свидетельствовать о транзитном клеточном иммунодефиците на фоне высокой вирусной нагрузки ВИЧ.

2. Анамнестические данные, анализируемые врачом, должны включать информацию о контактах с людьми, переносившими подобные симптомы в течение прошедших недель, данные о стоматологическом лечении, оперативных вмешательствах и эндоскопических исследованиях, гемотрансфузиях за последние 12 месяцев. Необходимо оценить принадлежность к группам риска по ВИЧ-инфекции (МСМ, РКС, ПИН, лица, пребывавшие в МЛС), задать вопросы об особенностях половой жизни: практике использования барьерной контрацепции, недавней смене половых партнеров, опыте применения ДКП ВИЧ. У женщин собирают акушерский анамнез.

3. Да, оно необходимо. При отрицательном подтверждающем тесте, выполненном по методике иммуноблота, и таких же результатах в системах ИФА/ИХЛА референс-центра повторное исследование назначают через 3 месяца — по максимальной величине серологического окна для острой ВИЧ-инфекции. В случае отрицательных результатов в подтверждающем тесте и как минимум в одном положительном в системах ИФА/ИХЛА референс-лаборатории повторное исследование проводят через 2 недели.

4. Среди перечисленных в условии вирусных патогенов — ВЭБ, ЦМВ, ВИЧ — сероконверсия у данного пациента наиболее вероятна для ВИЧ-инфекции: можно ожидать исчезновения в системном кровотоке антигена вируса (p24) и появление антител к поверхностному гликопротеину (gp120) в течение 3 месяцев с момента выполнения первого исследования на ВИЧ. В случае подтверждения ВИЧ-инфекции диагноз будет звучать так: «ВИЧ-инфекция, стадия 2В, впервые выявленная (иммуноблот — пол., № 456731 от 01.05.2025 г.). Вторичные заболевания: орофарингеальный кандидоз».

5. Этиотропная терапия будет включать АРТ и антимикотический препарат для лечения кандидоза. В качестве противовирусной терапии предпочтение отдают препаратам I линии, например комбинации TDF + 3ТС + DTG в дозировках 300 мг + 300 мг + 50 мг. Для лечения ОФК применяют флуконазол по 1 капсуле, дозировкой 150 мг, 1 раз в день в течение 3 дней.

### **Задача 2.**

1. На основании приведенных клинико-лабораторных данных может быть установлен следующий предварительный диагноз: «Основной: ВИЧ-инфекция, стадия 3, впервые выявленная (иммуноблот № 692461 — пол. от 25.11.2025 г.), старт АРТ от 01.05.2025 г. Сопровождающие: беременность 10 недель». В ходе дальнейшего обследования, при выявлении вторичных заболеваний, стадия может быть повышена.

2. Пациентке показан неотложный старт АРТ. Схемой I линии является TDF/FTC 300 мг/200 мг 1 раз в сутки + RAL 400 мг 2 раза в сутки.

3. Рождение здорового ребенка от матери с ВИЧ возможно при соблюдении правил профилактики вертикальной передачи ВИЧ. Процедура состоит из трех этапов: пренатального, интранатального и постнатального. Суть пренатального состоит в своевременном, желательно до 13-й недели гестации, назначении АРТ. Интранатальный этап заключается в парентеральном введении AZT: струйно назначается нагрузочная доза 2 мг/кг, за которой следует поддерживающая капельная — 1 мг/кг/час. Предпочтительный метод родоразрешения — кесарево сечение на 38-й неделе гестации. Введение AZT начинают за 3 часа до начала оперативного вмешательства. Постнатальный этап профилактики состоит в назначении перорального приема растворов АРВП новорожденному сроком на 4 недели.

4. В случае если женщина вступила в роды с неопределяемой ВН ВИЧ, с первых 4—6 часов жизни ребенка внутрь ему назначают раствор с AZT («Ретровир») сроком на 4 недели, 2 раза в сутки. В иной ситуации рекомендована комбинация из 3 препаратов: растворов с AZT и 3ТС сроком на 4 недели 2 раза в сутки и раствора с NVP сроком на 2 недели 1 раз в сутки. По мере роста ребенка рекомендован пересчет дозы лекарственных средств каждые 10 дней по массе тела.

5. ПЦР-исследование на РНК ВИЧ или провирусную ДНК ВИЧ проводят сразу после рождения, через 2 недели после окончания приема постнатальной химиопрофилактики и затем в возрасте 3 месяцев. Серологические тесты на АТ к ВИЧ проводят через 2 года для верификации клиренса материнских IgG, передающихся через плаценту.

### **Задача 3.**

1. Для верификации этиологии текущего состояния пациенту показано выполнение бактериологических и молекулярно-биологических исследований материалов, в которых были выявлены КУМ, — БАЛ и кала. Образцы

необходимо исследовать параллельно на двухплотные среды (Левенштейна — Йенсена и Финна-II) и одной жидкой (ВАСТЕС MGIT-960), а также выполнить ПЦР, направленную на выявление ДНК *Mycobacterium spp.*

2. На основании приведенных клинико-лабораторных данных можно сделать вывод, что высока вероятность роста микобактерий на питательных средах и обнаружения их генетического материала. В связи с очень глубоким иммунодефицитом ( $CD4^+$  — 12 кл/мкл), небольшим объемом поражения легочной паренхимы на его фоне, признаками ЛАП ВБЛУ, выявлением КУМ в кале выше вероятность обнаружения НТМБ. Однако окончательный диагноз может быть установлен только после видовой идентификации возбудителя бактериологическим или молекулярно-биологическим методом. В случае выявления НТМБ диагноз может звучать следующим образом: «ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования на фоне прерывания АРТ. Вторичные заболевания: генерализованный микобактериоз: левосторонний инфильтративный микобактериоз S1 (высев МАС в БАЛ от 12.01.2025 г.), микобактериоз ВГЛУ и ВБЛУ (высев МАС в кале — пол. от 10.01.2025 г.) в фазе инфильтрации».

3. У пациента нет признаков текущего туберкулезного или криптококкового менингита, в связи с чем он не имеет показаний к отложенному старту АРТ. Для исключения дебюта криптококкоза в рамках демаскирующего синдрома иммунной реконституции возможно выполнение серологического анализа крови на АГ *S. neoformans*. В качестве противовирусной терапии предпочтение отдают препаратам I линии, например комбинации TDF + 3ТС + DTG в дозировках 300 мг + 300 мг + 50 мг 1 раз в сутки. В случае выявления признаков туберкулеза, а не микобактериоза вместо DTG предпочтение отдают EFV в дозе 600 мг 1 раз в сутки.

4. В случае выявления НТМБ пациенту показано назначение квадритерапии по причине генерализованной формы инфекции. Следует назначить:

- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки;
- этамбутол 15—20 мг/кг 1 раз в сутки (обычно применяют дозировку 1200 мг);
- рифабутин 300 мг 1 раз в сутки;
- левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки / моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки.

Лечение назначают на 12 месяцев.

5. Пациенту с числом  $CD4^+$ , равным 12 кл/мкл, помимо лечения манифестного вторичного заболевания, показана первичная химиопрофилактика ПП и церебрального токсоплазмоза. Она проводится комбинацией сульфаметоксазол / триметоприм 400 мг/80 мг. Назначают 1 таблетку препарата ежедневно либо по 2 таблетки 3 раза в неделю.

По окончании лечения микобактериоза пациенту должна быть назначена вторичная химиопрофилактика в объеме:

- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + этамбутол 15—20 мг/кг 1 раз в сутки или

• азитромицин 500 мг 1 раз в сутки + этамбутол 15—20 мг/кг 1 раз в сутки. Она завершается при достижении числа  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 6 месяцев.

#### Задача 4.

1. В связи с характерной клинической картиной, в которой преобладает ярко выраженная одышка, текущим уровнем иммунодефицита ( $CD4^+ < 200$  кл/мкл), увеличением концентраций ЛДГ и С-РБ, рентгенологическими данными, указывающими на полисегментарное интерстициальное поражение с усилением рисунка в прикорневых отделах, высока вероятность пневмоцистной этиологии настоящего заболевания. Диагноз в этом случае должен быть сформулирован как «Основной: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, прогрессирование на фоне прерывания АРТ. Вторичные заболевания: ПП, ДН III ст.»

2. Для проведения дифференциальной диагностики с коронавирусной этиологией дополнительно следует назначить ПЦР мазка из носоглотки на РНК SARS-CoV2, а также ПЦР мокроты (чувствительность 80 %) и, при наличии доступа к ФБС, ПЦР БАЛ на ДНК *P. jirovicii* (чувствительность 95 %).

3. На текущем этапе диагностического поиска пациентка не имеет противопоказаний к немедленному старту АРТ, впрочем, согласно клиническим рекомендациям, она должна быть назначена в течение 2 недель с момента начала этиотропного лечения ПП. В качестве противовирусной терапии предпочтение отдают препаратам I линии, например комбинации TDF + 3TC + DTG в дозировках 300 мг + 300 мг + 50 мг 1 раз в сутки.

4. В качестве этиотропной терапии ПП применяют комбинацию сульфаметоксазола с триметопримом («Бисептол» / «Ко-тримоксазол») 400 мг/80 мг в полной терапевтической дозе: 4 таблетки 4 раза в день. Дозу корректируют в случае небольшого веса пациента: при массе тела до 60 кг рекомендуют назначать по 100 мг/кг/сутки по сульфаметоксазолу с разделением суточной дозы на 4 приема. При снижении СКФ до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дозу уменьшают вдвое, значения < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выступают абсолютным противопоказанием для применения препарата. При парентеральном введении суточная доза не изменяется — 100 мг/кг/сут по сульфаметоксазолу, ее также разделяют на 4 введения. Одна ампула раствора «Бисептола» фармакокинетически эквивалента 1 таблетке препарата. Этиотропная терапия ПП продолжается 21—28 дней.

С целью коррекции ДН необходимо назначение респираторной поддержки с применением кислородного концентратора со скоростью потока не менее 10 л/мин или кислородной панели, позволяющей создать скорость потока до 15 л/мин и выше. В качестве патогенетической терапии возможно назначение преднизолона внутрь: 40 мг 2 раза в день — 5 дней, затем 40 мг 1 раз в день — 5 дней, 20 мг 1 раз в день — 10 дней.

5. В качестве вторичной профилактики ПП назначают 1 таблетку «Ко-тримоксазола» / «Бисептола» ежедневно либо по 2 таблетки 3 раза в не-

делю. Завершают при условии абсолютного числа  $CD4^+$  > 100 кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 3 месяца.

### Задача 5.

1. На основании имеющихся клинических данных о правостороннем гемипарезе и признаках бульбарного синдрома, а также лабораторных данных о глубине текущего иммунодефицита можно предположить наличие у пациента объемного образования головного мозга. Наиболее распространенным среди всех прочих является церебральный токсоплазмоз. При его верификации, с учетом иных вторичных заболеваний, диагноз будет звучать как «ВИЧ-инфекция, стадия 4В, прогрессирование на фоне прерывания АРТ. Вторичные заболевания: церебральный токсоплазмоз, кахексия, ОФК, тромбоцитопения 1-й ст.». Иными причинами ВИЧ-ассоциированных объемных образования головного мозга могут выступать первичные лимфомы ЦНС, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ЦМВ-энцефалит, туберкуломы ГМ.

2. Для верификации этиологии состояния необходимо дополнительно выполнить ПЦР-исследование ликвора пациента на ДНК наиболее вероятных этиологических агентов текущего заболевания: *T. gondii*, JC-вируса, ЦМВ, *M. tuberculosis*. Анализ крови на АТ к *T. gondii* и ЦМВ низкоспецифичен и позволяет оценить факт предшествующего инфицирования, но не текущей болезни. Кроме того, для оценки характера и локализации очагов поражения проводят МРТ ГМ с контрастным усилением. С учетом имеющихся клинико-лабораторных данных наиболее вероятно выявление кольцевидных очагов в левом большом полушарии и продолговатом мозге при интактных мозговых оболочках.

3. На текущем этапе диагностического поиска пациент не имеет противопоказаний к немедленному старту АРТ, она должна быть начата в течение 2 недель с момента начала этиотропного лечения токсоплазмоза при условии отсутствия ДНК *M. tuberculosis* и клеток *C. neoformans* в ликворе. В качестве противовирусной терапии предпочтение отдают препаратам I линии, например комбинации TDF + 3ТС + DTG в дозировках 300 мг + 300 мг + 50 мг 1 раз в сутки.

4. С учетом наличия бульбарного синдрома этиотропная терапия должна проводиться парентерально, применение пероральных форм возможно при установке назогастрального зонда. Расчет суточной дозы выполняют по сульфаметоксазолу:  $50 \text{ мг/кг/сут} \times 48 \text{ кг} = 2400 \text{ мг/сут}$ . Суточную дозу делят на 2 приема, а значит, разовая доза составит 1200 мг, данное количество действующего вещества содержится в 3 ампулах раствора или 3 таблетках. Таким образом, необходимо назначить 3 ампулы препарата 2 раза в день внутривенно капельно либо 3 таблетки 2 раза в день в зонд. Для коррекции очаговой симптоматики возможно назначение 0,4%-го раствора дексаметазона в дозе 8 мг (2 ампулы) 2 раза в день внутримышечно на 10 дней, затем показана постепенная отмена на 4 мг 1 раз в 2—3 дня. Для снижения

ВЧД также применяют петлевые диуретики, например 1%-ный раствор фуросемида в дозе 40—80 мг (4—8 мл раствора) в сутки и 25%-ный раствор  $MgSO_4$ , который не только обладает диуретическим действием, но и снижает судорожный порог. Назначение антиконвульсантов требует проверки лекарственной совместимости с АРТ: так, например, карбамазепин, являясь индуктором СYP3A4, ускоряет метаболизм DTG, в связи с чем последний назначают в дозировке 50 мг 2 раза в день.

5. В качестве вторичной профилактики церебрального токсоплазмоза назначают 2 таблетки «Ко-тримоксазола» / «Бисептола» 2 раза в день ежедневно. Завершают при условии абсолютного числа  $CD4^+ > 200$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 6 месяцев.

### Задача 6.

1. Яркая менингеальная симптоматика, протекающая на фоне лихорадки, в условия отсутствия экзантемы, очагового поражения ГМ, глубокий иммунодефицит ( $CD4^+ = 12$  кл/мкл), ликворологические признаки менингита со смешанным цитозом и выраженной гипогликорахией, дефекты окрашивания препарата СМЖ тушью, напоминающие пузырьки воздуха, свидетельствуют о высокой вероятности криптококковой этиологии поражения мозговых оболочек. С учетом иных вторичных заболеваний диагноз будет звучать так: «Основной: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, прогрессирование без АРТ. Вторичные заболевания: криптококковый менингит, кахексия, ОФК, тромбоцитопения 1-й ст.»

2. Для уточнения этиологии поражения мозговых оболочек необходимо провести исследование ликвора серологическими и молекулярно-биологическими методами. Рекомендуют метод верификации криптококкоза — выявление АГ *S. neoformans* — глюкуронилксилманнана (GXM) — методом латекс-агглютинации, с этой целью, как правило, выполняется параллельное исследование ликвора и крови. Иные этиологии менингита исключают посредством ПЦР СМЖ, направленной на обнаружение ДНК ВПГ-1,2, VZV, ЦМВ, *M. tuberculosis*, НТМБ и РНК ВИЧ. Для исключения очагового поражения вещества ГМ назначают МРТ с контрастным усилением. Впрочем, нейровизуализация при криптококковом менингите, как правило, малоинформативна: выявляют утолщение и полнокровие мозговых оболочек, признаки расширения пространств Вирхова — Робена, возможно обнаружение мелких участков гранулематозного воспаления (криптококком), псевдокист, а также признаков гидроцефалии.

3. Криптококковый менингит — противопоказание к немедленному старту АРТ в связи с возможностью развития опасного осложнения лечения — синдрома иммунной реконституции. Начало противовирусной терапии должно отстоять от начала антимикотической не менее чем на 4 недели. В качестве ПВТ предпочтение отдают препаратам I линии, например комбинации TDF + 3TC + DTG в дозировках 300 мг + 300 мг + 50 мг 1 раз в сутки.

4. Этиотропная терапия состоит из 3 этапов: индукционного, консолидирующего и поддерживающего, последний является аналогом вторичной химиопрофилактики.

I этап — индукционный, его продолжительность — 4 недели. Назначают амфотерицина В дезоксихолат по 0,7 мг/кг 1 раз в сутки в/в капельно (разводят строго на 1 л раствора 5%-ной глюкозы) ± флуконазол 200 мг 2 раза в сутки перорально. Альтернатива классической форме амфотерицина В — липосомальный амфотерицин В («Амфолип») дозировкой 3 мг/кг на тот же срок.

II этап — консолидирующий, продолжительность — 8—10 недель или до санации ликвора: флуконазол 400 мг 1 раза в сутки перорально.

III этап — поддерживающий, до  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 3 месяца: флуконазол 200 мг 1 раза в сутки перорально.

Консервативная коррекция повышенного ВЧД проводится путем назначения петлевых диуретиков и растворов  $MgSO_4$ . При криптококковом менингите противопоказаны ГКС, а осмотические диуретики не влияют на прогноз заболевания. Возможно применение 1%-го раствора фуросемида в дозе 40—80 мг (4—8 мл раствора) в сутки и 25%-го раствора  $MgSO_4$ , который дополнительно снижает судорожный порог. В случае недостаточной эффективности лечения проводят повторные люмбальные пункции — 1 раз в 2—3 дня. При неэффективности перечисленных методов прибегают к оперативному лечению: наложению временного наружного люмбального дренажа или созданию внутрижелудочковых шунтов.

5. На текущем уровне иммунодефицита пациенту показана первичная химиопрофилактика ПП и церебрального токсоплазмоза. С этой целью назначают 1 таблетку «Бисептола» / «Ко-тримоксазола» ежедневно либо по 2 таблетки 3 раза в неделю. Первичная химиопрофилактика завершается при уровне  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 3 месяца. Вторичной химиопрофилактикой криптококкоза выступает поддерживающий этап его этиотропной терапии.

#### **Задача 7.**

1. С учетом особенностей клинической симптоматики, безболезненного снижения остроты зрения слева, ощущения пелены перед левым глазом, появления помутнения в поле зрения, результатов осмотра глазного дна, выявившего сливные экссудаты сетчатки на отечном фоне, и глубины ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита ( $CD4^+ = 89$  кл/мкл) наиболее вероятен ретинит цитомегаловирусной этиологии. Таким образом, предполагаемый диагноз может быть сформулирован так: «ВИЧ-инфекция, стадия 4В, прогрессирование без АРТ. Вторичные заболевания: ЦМВ-ретинит».

2. Верификация цитомегаловирусной природы поражения сетчатки требует использования количественной ПЦР, направленной на выявление ДНК ЦМВ в сыворотке крови или в лейкоцитах. Пороговыми значениями коли-

чества генетического материала вируса, которые могут подтвердить этиологию ретинита, выступают не менее  $10^4$  копий в сыворотке или  $10^3$  копий на  $10^5$  лейкоцитов. В связи с числом  $CD4^+$ , превышающим 50 кл/мкл, генерализованная ЦМВ-инфекция маловероятна, молекулярно-биологическое исследование биоматериала из других потенциальных локусов репликации ЦМВ (ликвор, БАЛ, биоптаты слизистой пищевода, толстой кишки) в рутинной практике у бессимптомных пациентов не проводится.

3. На текущем этапе диагностического поиска пациент не имеет противопоказаний к немедленному старту АРТ. Согласно клиническим рекомендациям, она должна быть начата в течение 2 недель с момента начала этиотропного лечения ЦМВ-ретинита. В качестве противовирусной терапии предпочтение отдают препаратам I линии, например комбинации TDF + 3ТС + DTG в дозировках 300 мг + 300 мг + 50 мг 1 раз в сутки.

4. В связи с выявлением клинико-лабораторных признаков локализованной ЦМВ-инфекции в виде ретинита с периферическим поражением сетчатки в качестве этиотропной терапии может быть использована одна из следующих схем:

- ганцикловир внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг (1 флакон — 500 мг) 2 раза в сутки — 14—21 день;
- валганцикловир 900 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки внутрь во время еды — 14—21 день.

5. На текущем уровне иммунодефицита пациенту показана первичная химиопрофилактика ПП и церебрального токсоплазмоза, с этой целью назначают 1 таблетку «Бисептола» / «Ко-тримоксазола» ежедневно либо по 2 таблетки 3 раза в неделю. Первичная химиопрофилактика завершается при уровне  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 3 месяца. Вторичную профилактику ЦМВ-инфекции начинают по окончании этиотропной терапии путем назначения валганцикловира в дозе 900 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь во время еды. Ее прекращают по достижении  $CD4^+ > 100$  кл/мкл и неопределяемой ВН ВИЧ в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом в 3 месяца.

## Список литературы

1. *Об утверждении* порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми : приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. № 168н (с изм. и доп. от 28 февраля 2024 г.). Доступ из справ.-правовой системы «Гарант».

2. *Покровский В. В., Юри О. Г., Кравченко А. В. и др.* Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2023. № 13 (4, приложение). С. 3—109. EDN: GCAZRD.

3. *ВИЧ-инфекция у взрослых : клинические рекомендации* // Рубрикатор клинических рекомендаций : сайт / М-во здравоохранения Рос. Федерации. М., 2020. URL: <https://aids38.ru/wp-content/uploads/2020/12/35-ВИЧ-взрослые.pdf>.

4. *Ambrosioni J., Levi L., Alagaratnam J., van Bremen K. et al.* EACS Governing Board. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023 // *HIV Med.* 2023. Vol. 24, iss. 11. P. 1126—1136. doi: 10.1111/hiv.13542. EDN: VDKGAS.

5. *Brian A., Gary B., Funmi A. et al.* BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals 2016 (2019 interim update) // *ResearchGate.* 2023. URL: [https://www.researchgate.net/publication/366839294\\_BHIVA\\_guidelines\\_on\\_the\\_routine\\_investigation\\_and\\_monitoring\\_of\\_HIV-1-positive\\_adults\\_1\\_BHIVA\\_guidelines\\_for\\_the\\_routine\\_investigation\\_and\\_monitoring\\_of\\_adult\\_HIV-1-positive\\_individuals\\_2019\\_interim\\_u](https://www.researchgate.net/publication/366839294_BHIVA_guidelines_on_the_routine_investigation_and_monitoring_of_HIV-1-positive_adults_1_BHIVA_guidelines_for_the_routine_investigation_and_monitoring_of_adult_HIV-1-positive_individuals_2019_interim_u).

6. *U. S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Guide for HIV/AIDS Clinical Care — 2014 Edition.* Rockville, MD : U. S. Department of Health and Human Services, 2014.

7. *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach.* Geneva : World Health Organization, 2021.

8. *Swinkels H. M., Nguyen A. D., Samandari T., Gulick P. G.* HIV and AIDS. 2024 Jul 27. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30521281.

9. *Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В.* ВИЧ-инфекция : Информационный бюллетень // *HIVrussia.info.* М., 2024. № 48. 80 с. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf>.

10. *Smit M., Brinkman K., Geerlings S. et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study // *Lancet Infect Dis.* 2015. Vol. 15, iss. 7. P. 810—818. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0. EDN: WVYKPK.

11. *McGettrick P., Barco E. A., Mallon P. W. G.* Ageing with HIV // *Healthcare.* 2018. Vol. 6, iss. 17. 19 p. doi: 10.3390/healthcare6010017.

- 
12. *De Francesco D., Underwood J., Bagkeris E. et al.* Depression, lifestyle factors and cognitive function in people living with HIV and comparable HIV-negative controls // *HIV Med.* 2019. Vol. 20. P. 274—285. doi: 10.1111/hiv.12714.
  13. *The People Living With HIV Stigma Survey UK: National findings* // *Stigmaindexuk.org*. 2015. URL: <http://www.stigmaindexuk.org/reports/2016/NationalReport.pdf>.
  14. *Broyles L. N., Boeras D., Luo R., Vojnov L.* The viral load monitoring algorithm in people living with HIV on antiretroviral therapy: review of the literature to inform the WHO HIV guidelines // *Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring*. Geneva : World Health Organization. 2021.
  15. *Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J.* Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Elsevier, 2020. 4895 p.

## **Об авторах**

**Андрей Максимович Шилов** — преподаватель кафедры инфекционных болезней образовательного центра, Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы

**Анастасия Вадимовна Покровская** — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник СНИОПБ СПИД, Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы

**Сергей Леонидович Вознесенский** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы

## **About the authors**

**Andrey M. Shilov** — Lecturer in the Department of Infectious Diseases at the Educational Center, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; Assistant Professor in the Department of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Tuberculosis, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

**Anastasia V. Pokrovskaya** — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Specialized Scientific Research Department for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; Professor in the Department of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Tuberculosis, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

**Sergei L. Voznesensky** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor in the Department of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Tuberculosis, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Учебное издание

**Шилов** Андрей Максимович  
**Покровская** Анастасия Вадимовна  
**Вознесенский** Сергей Леонидович

## **ВИЧ-инфекция**

Учебное пособие

Выпускающий редактор О. В. Устинкова  
Литературный редактор, корректор Е. А. Степник  
Верстальщик В. И. Архипов

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора  
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А. [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Одобрено к публикации 08.04.2026.

Формат 70 × 100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Объем 8,7 п.л.

