

ВІЛ-інфекція, СНІД: етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування



професор Чемич М. Д.

**Сумський державний університет, кафедра
інфекційних хвороб з епідеміологією**

Депресія

Депресія





ВІЛ-1 та ВІЛ-2

- ✓ Віруси імунодефіциту людини відносяться до підродини лентівірусів родини ретровірусів.
- ✓ Генوم - представлений одноланцюговою РНК.
- ✓ Фермент зворотна транскриптаза каталізує синтез провірусної ДНК, яка вбудовується в генوم клітини-господаря.
- ✓ Цей інтегрований провірус може знаходитися як у латентному стані, так і активно брати участь у транскрипції РНК та синтезі нових віріонів. Навіть у асимптомній стадії ВІЛ-інфекції відбувається реплікація вірусу.
- ✓ ВІЛ-1 та ВІЛ-2 відносяться до групи вірусів імунодефіциту приматів (SIV). Залежно від будови геному, віруси цієї групи поділяються на 5 підгруп, усередині яких віруси мають однакову організацію геному.
- ✓ Розмір серцевини віріону близько 100 нм; таким чином, вона займає практично весь його діаметр.

"Ви можете попросити мене показати вам структуру вірусу, але питання в тім - яку з структур ви бажаєте побачити" Фуллер, Оксфорд.

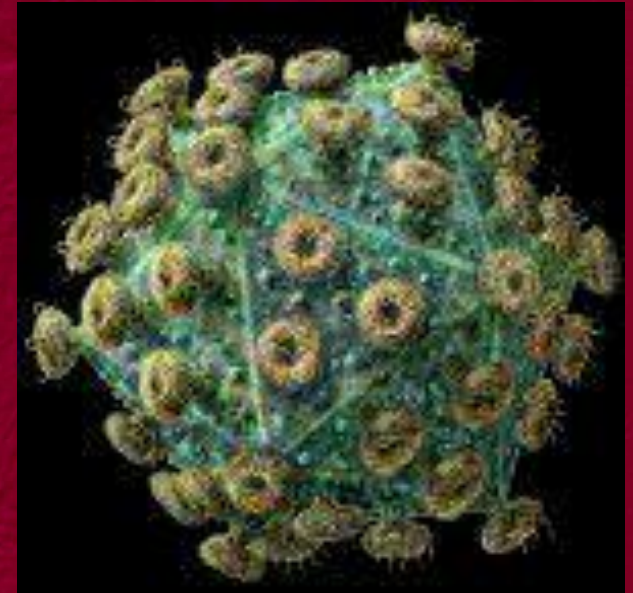
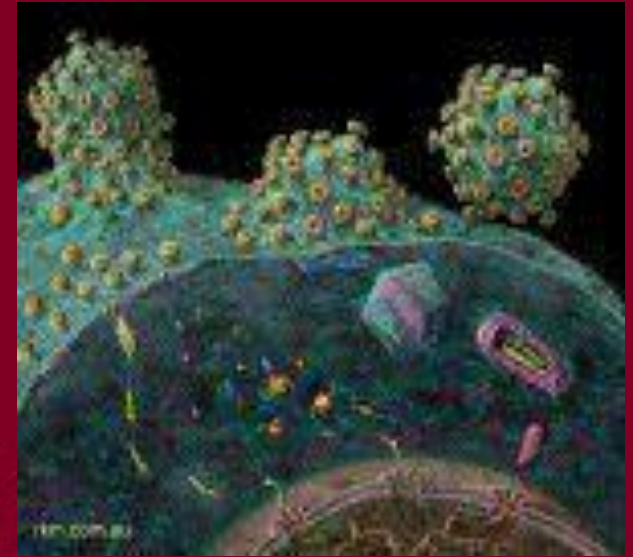
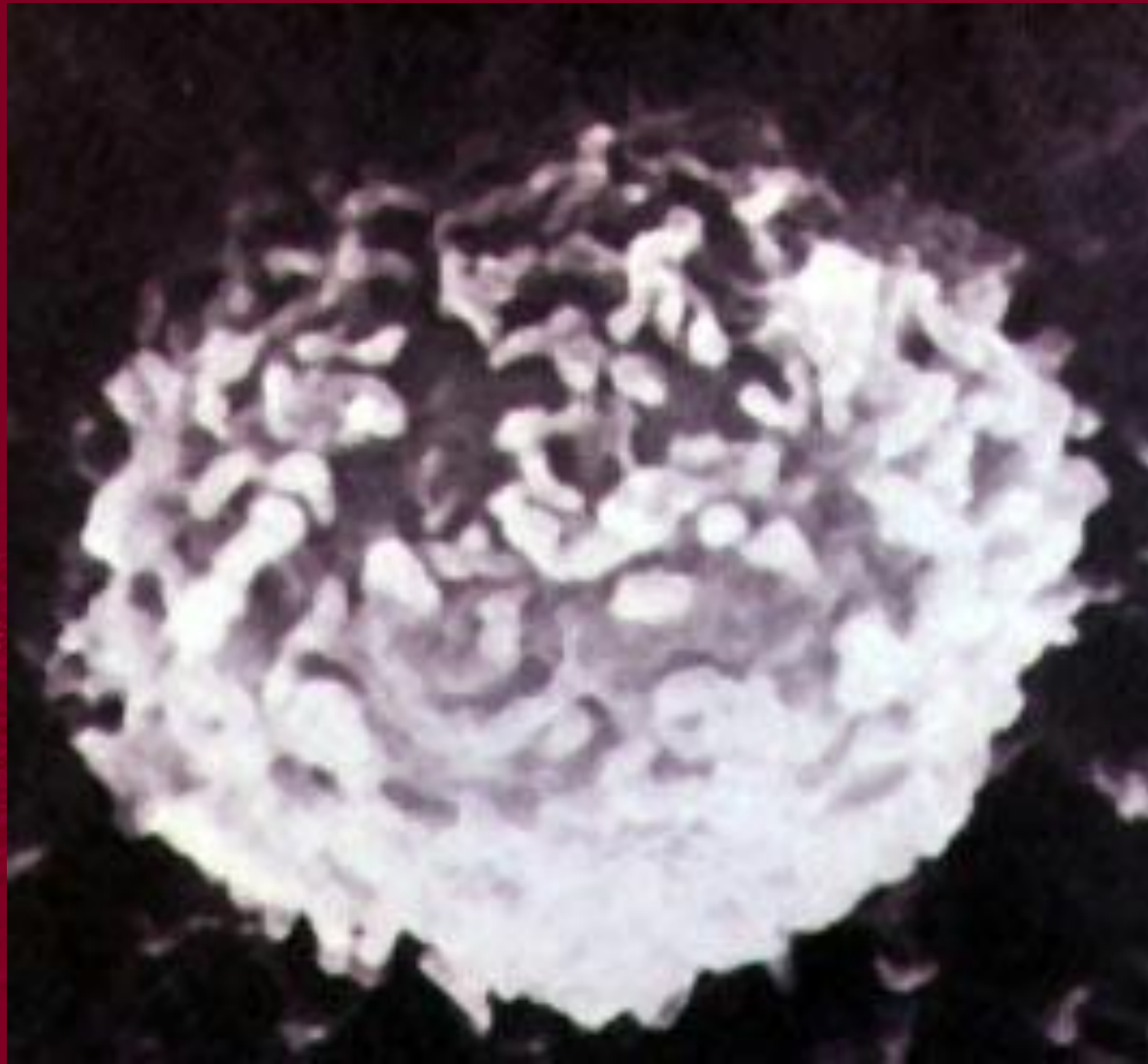
Вірус має конусоподібну форму

Розмір ВІЛ визначається діаметром зовнішньої мембрани, а не внутрішньою структурою як у інших вірусів

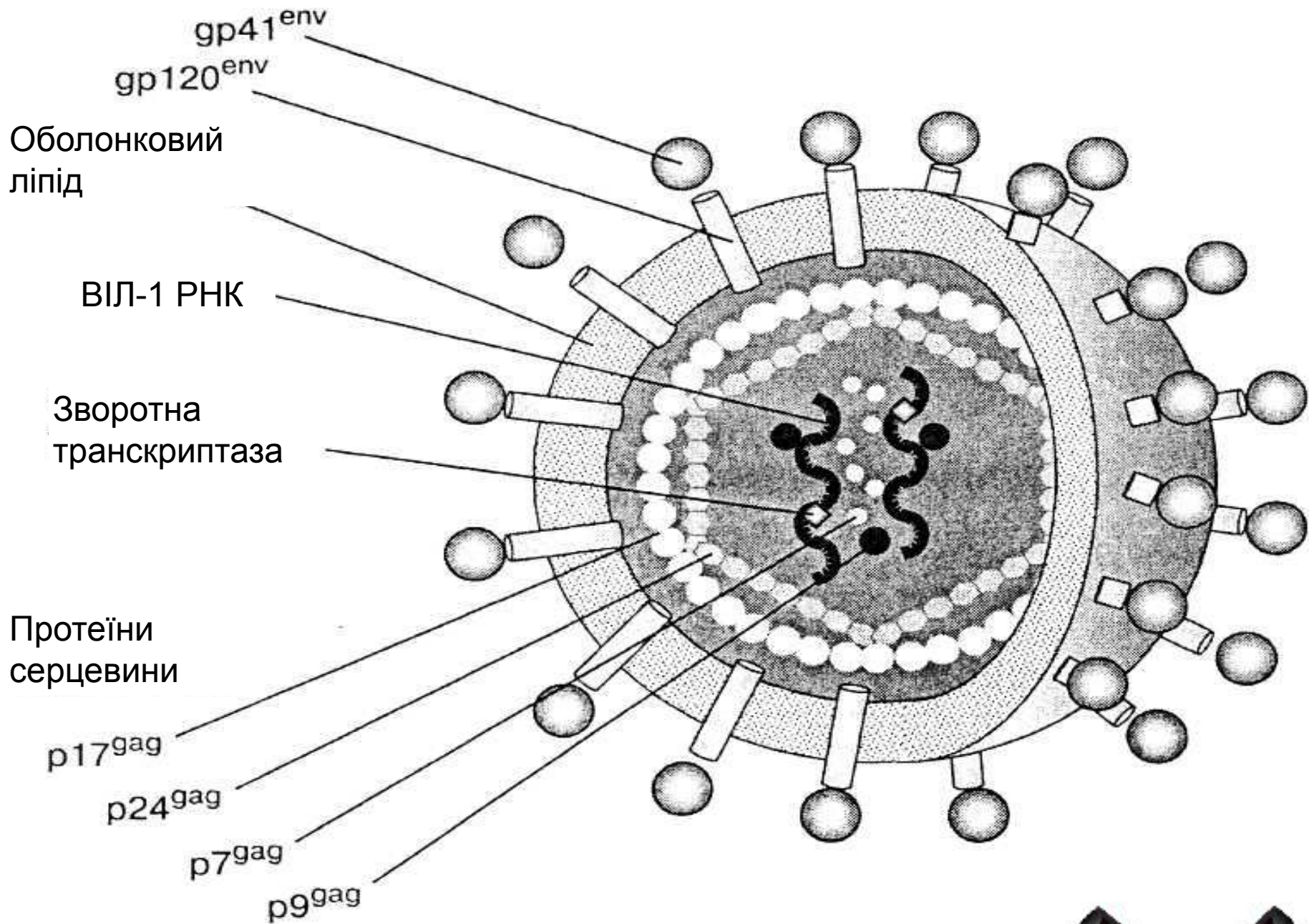
ВІЛ дуже різноманітний, діаметр одного може втричі перевищувати діаметр іншого



Вірус має шипи, за допомогою яких прикріплюється до імуніцитів



Вірус імунодефіциту людини



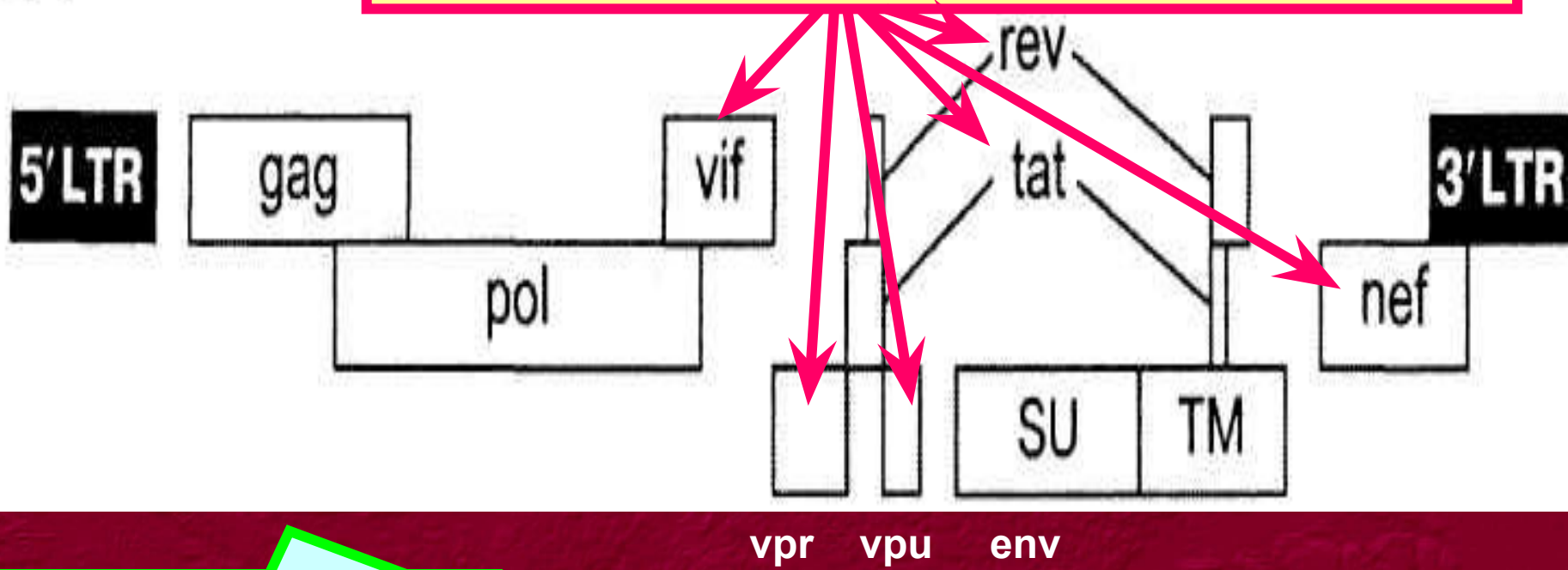
Схематична будова віріону ВІЛ



Геномна структура ВІЛ-1

ВИЧ-1

додаткові гени - tat, rev, nef, vif, vpr, vpr беруть участь у регуляції експресії інших вірусних генів



кодує структурні протеїни

кодує оболонкові глікопротеїни

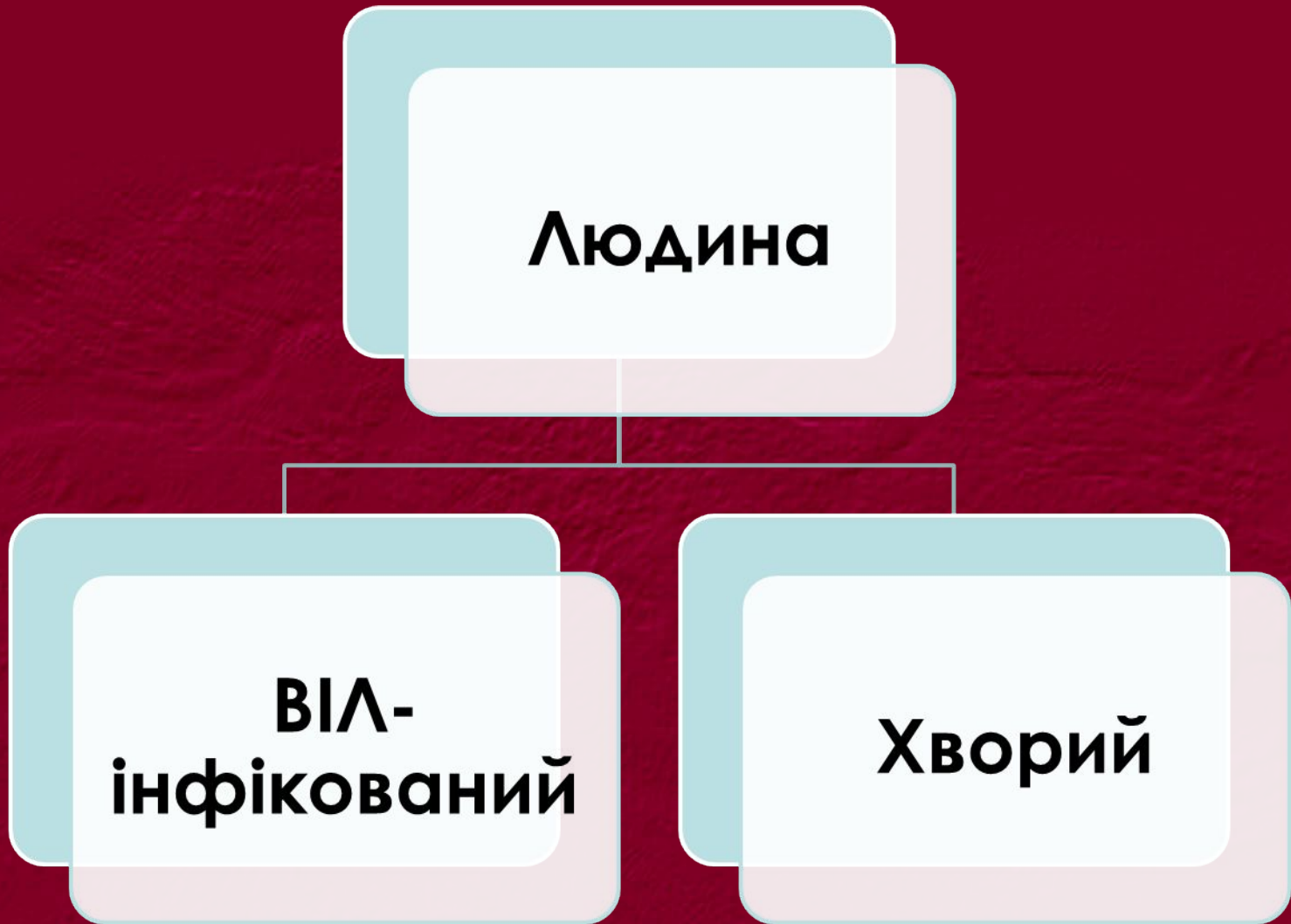
кодує ферменти зворотної транскриптази, інтегрази і протеази



Гетерогенність штамів ВІЛ-1

- Штами ВІЛ-1 поділяють на 2 основні групи - М та О.
- Штами групи М розповсюджені скрізь, штамми групи О зустрічаються більш рідко, переважно в деяких африканських країнах (Камеруні та Габоні), а також у Франції.
- У групу М входять 8 підтипів вірусів, позначених латинськими літерами від А до Н. Відмінність нуклеотидних послідовностей генів env та gag між підтипами групи М складають відповідно 30 та 14 %.
- Відмінність всередині групи О приблизно такі ж.
- Генетична неоднорідність штамів ВІЛ-1 виникла в ході еволюції і свідчить про те, що всі штамми групи М виникли від одного загального, а групи О – від іншого загального “предка”.
- Нерівномірне географічне розповсюдження підтипів ВІЛ пояснюється випадковим занесенням штамів ВІЛ у різні райони світу. Так, у США скрізь розповсюджені штамми ВІЛ підтипу В, гени env яких зараз відрізняються на 17 %. Підтип А найбільш розповсюджений у світі. На Африканському континенті у 75 % випадків виділяють підтипи А, С та Д. Підтип В частіше зустрічається у Європі, Північній та Південній Америці. В Азії широко розповсюджені підтипи Е, С та В, причому в країнах Південно-Східної Азії – переважно підтип Е, в Індії – підтип С.
- Одночасне циркулювання в популяції штамів ВІЛ різних підтипів призводить до утворення рекомбінантних штамів.
- В Україні циркулюють підтипи А, В та С ВІЛ, а також рекомбінації А/С.
- У Росії визначені підтипи А, В, С, D, G, H. Три перших підтипи вірусу домінують у популяції ВІЛ – інфікованих Східної Європи

ДЖЕРЕЛО ВІЛ



ШЛЯХИ ПЕРЕДАВАННЯ ВІЛ

•СТАТЕВИЙ

✓анальний,

✓вагінальний,

✓оральний

80-90% усіх випадків інфікування у світі

ШЛЯХИ ПЕРЕДАВАННЯ ВІЛ

ПАРЕНТЕРАЛЬНИЙ

- ✓ ВЛИВАННЯ НЕПЕРЕВІРЕНОЇ КРОВІ (3-5%)
- ✓ ЧЕРЕЗ ІНСТРУМЕНТИ
- ✓ СІН – 5-10%
- ✓ мед маніпуляції – 0,01 %

ШЛЯХИ ПЕРЕДАВАННЯ ВІЛ

ВЕРТИКАЛЬНИЙ (10-20%)

✓ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

✓ ПІД ЧАС ПОЛОГІВ



ФАКТОРИ ПЕРЕДАВАННЯ ВІЛ

- СПЕРМА
- КРОВ
- ВИДІЛЕННЯ ІЗ ВАГІНИ

ШЛЯХИ ПРОНИКНЕННЯ ВІЛ

□ ВІДКРИТІ РАНИ

□ ПОРІЗИ

□ СЛИЗОВІ



УМОВИ ПЕРЕДАВАННЯ ВІЛ

- ДОСТАТТЯ КІЛЬКІСТЬ ВІРУСА
- ВІЛ ПОВИНЕН ПОТРАПИТИ У КРОВОТІК

РИЗИК ІНФІКУВАННЯ ВІЛ

- переливання крові – 90%
- від матері до дитини – 30%
- внутрішньовенне введення наркотику – 30%
- 1 статевий акт –
 - вагінальний – 0,1%
 - анальний – 1%

Групи ризику (уразливі групи населення)

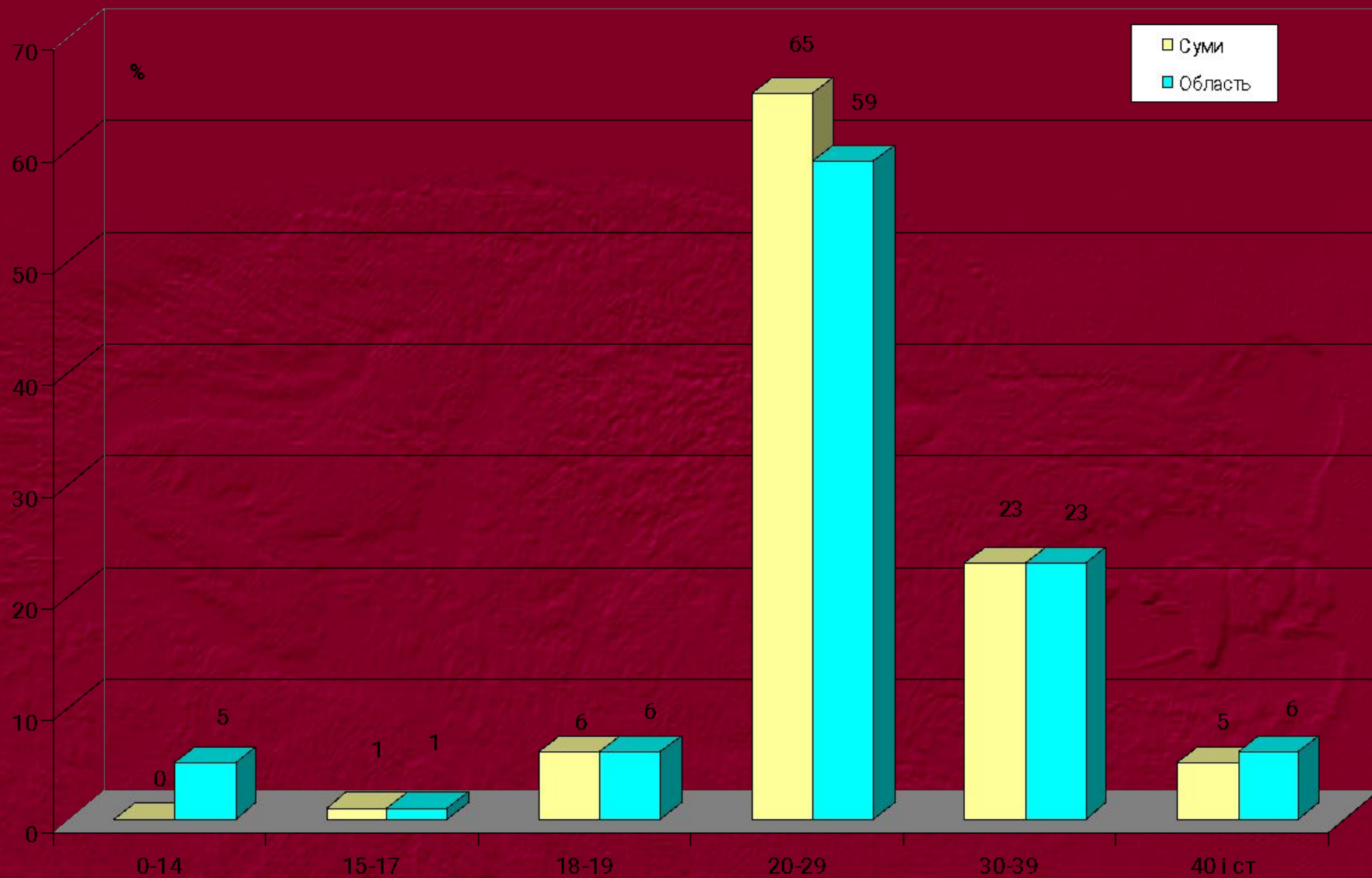
- споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН)
- працівники комерційного сексу (ПКС)
- чоловіки, що мають секс з чоловіками (ЧСЧ)
- особи, що страждають на алкогольну залежність
- особи, що використовують психостимулятори
- незнання жінки свого ВІЛ-статусу при плануванні та перебігу вагітності
- реципієнти крові та органів

Ризик інфікування

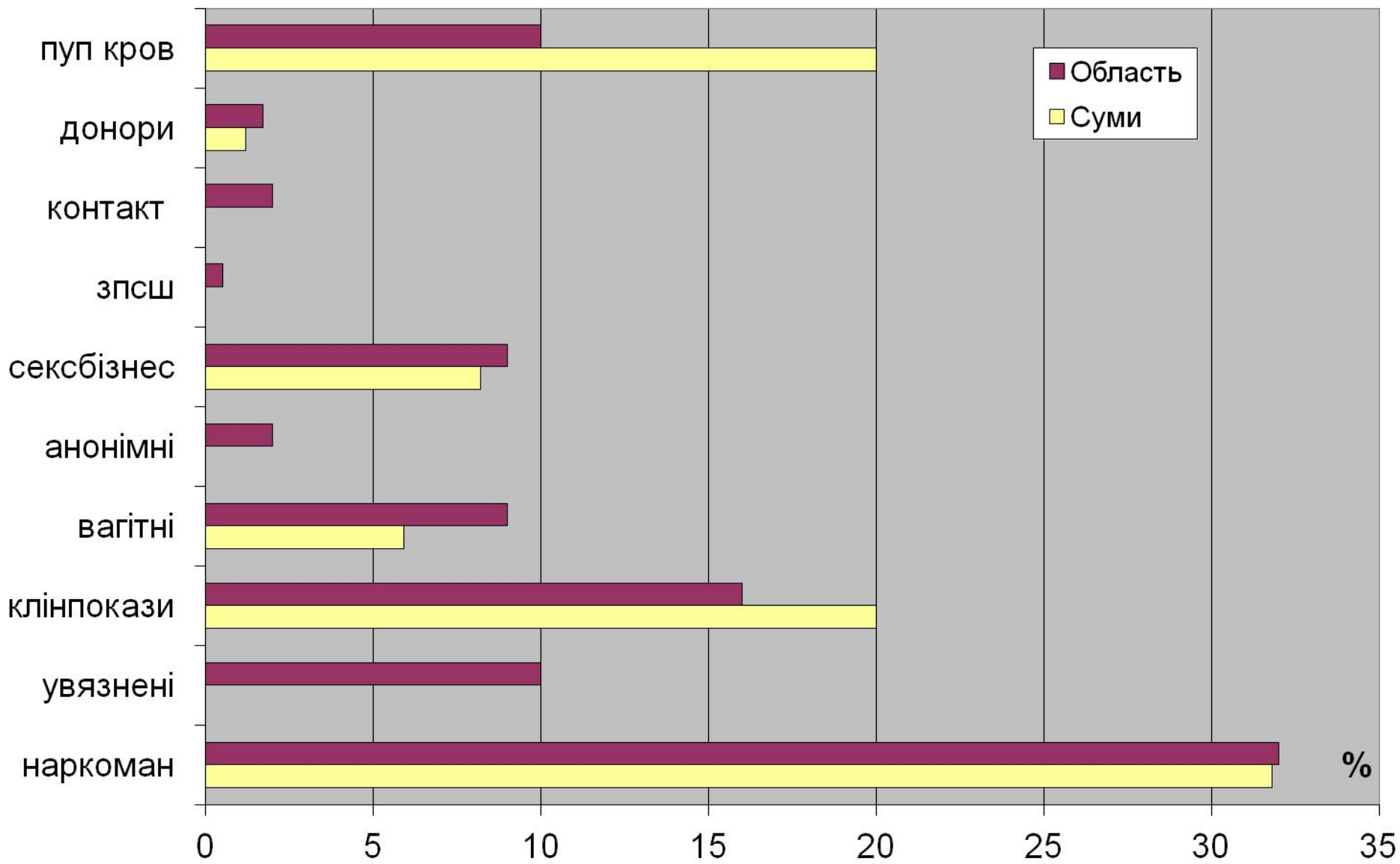
ВІЛ в залежності від сексуального контакту

Ступінь ризику	Вид контакту
Високий ризик	<ul style="list-style-type: none">• анальний незахищений секс, в т. ч. перерваний• вагінальний незахищений секс, в т.ч. перерваний• орально-генітальний контакт (незахищений) з попаданням до рота сперми або вагінального секрету
Середній ризик	<ul style="list-style-type: none">• анальний секс з презервативом• вагінальний секс з презервативом• орально-генітальний контакт без попадання до рота сперми або вагінального секрету
Низький ризик	<ul style="list-style-type: none">• сексуальні поцілунки• взаємні мастурбації
Безпечно	<ul style="list-style-type: none">• побутові поцілунки, обійми, масаж, фротаж (тертя тіл)

Вікова структура ВІЛ - інфікованих в м. Суми



Соціальна структура ВІЛ-інфікованих



1. Віріон

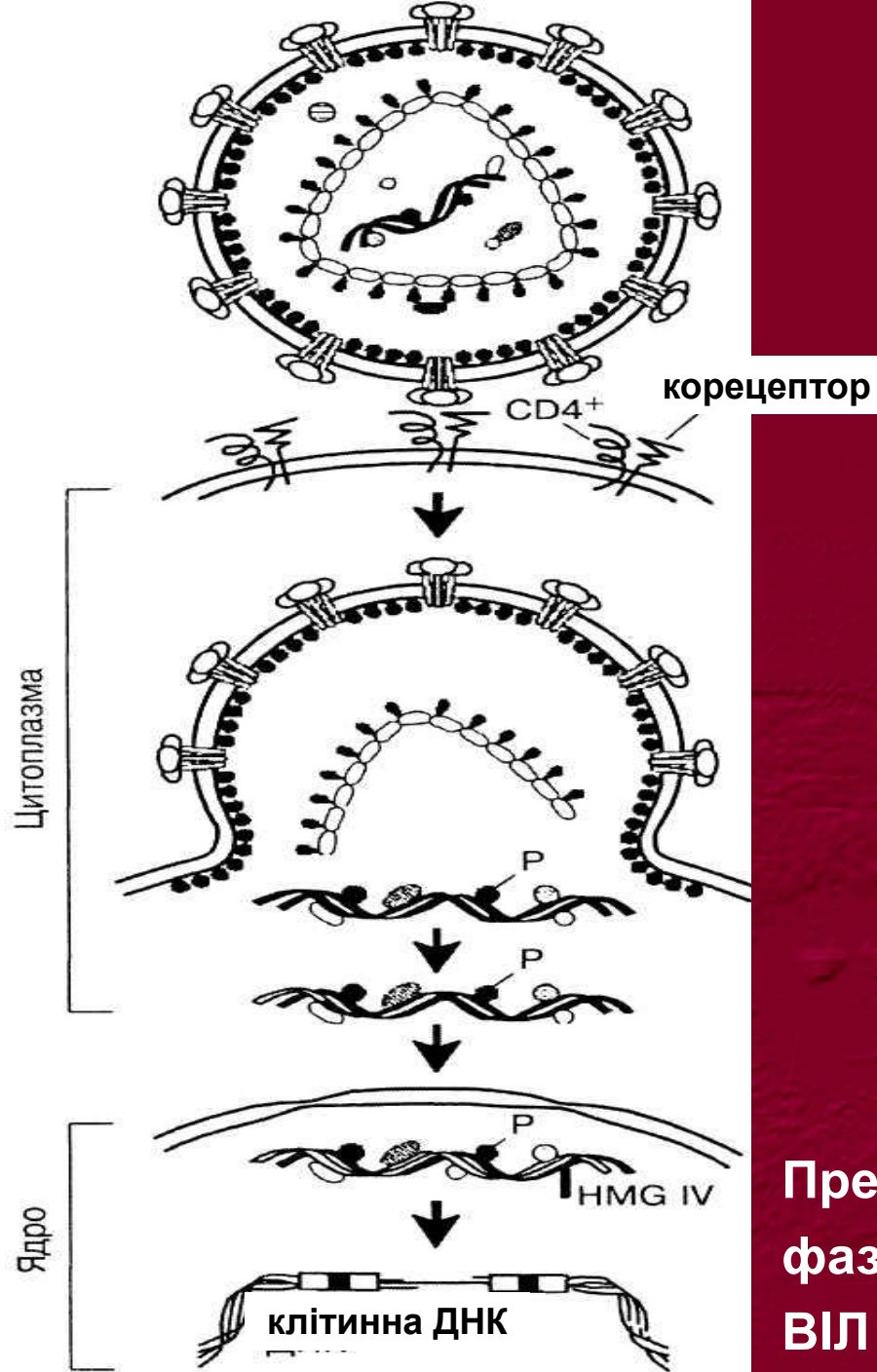
2. Рецептори та корецептори приєднання

3. Фузія та звільнення від оболонки

4. Формування за допомогою зворотної транскриптази преінтеграційного комплексу

5. Переміщення преінтеграційного комплексу в ядро

6. Утворення провірусу



Преінтеграційна
фаза реплікації
ВІЛ

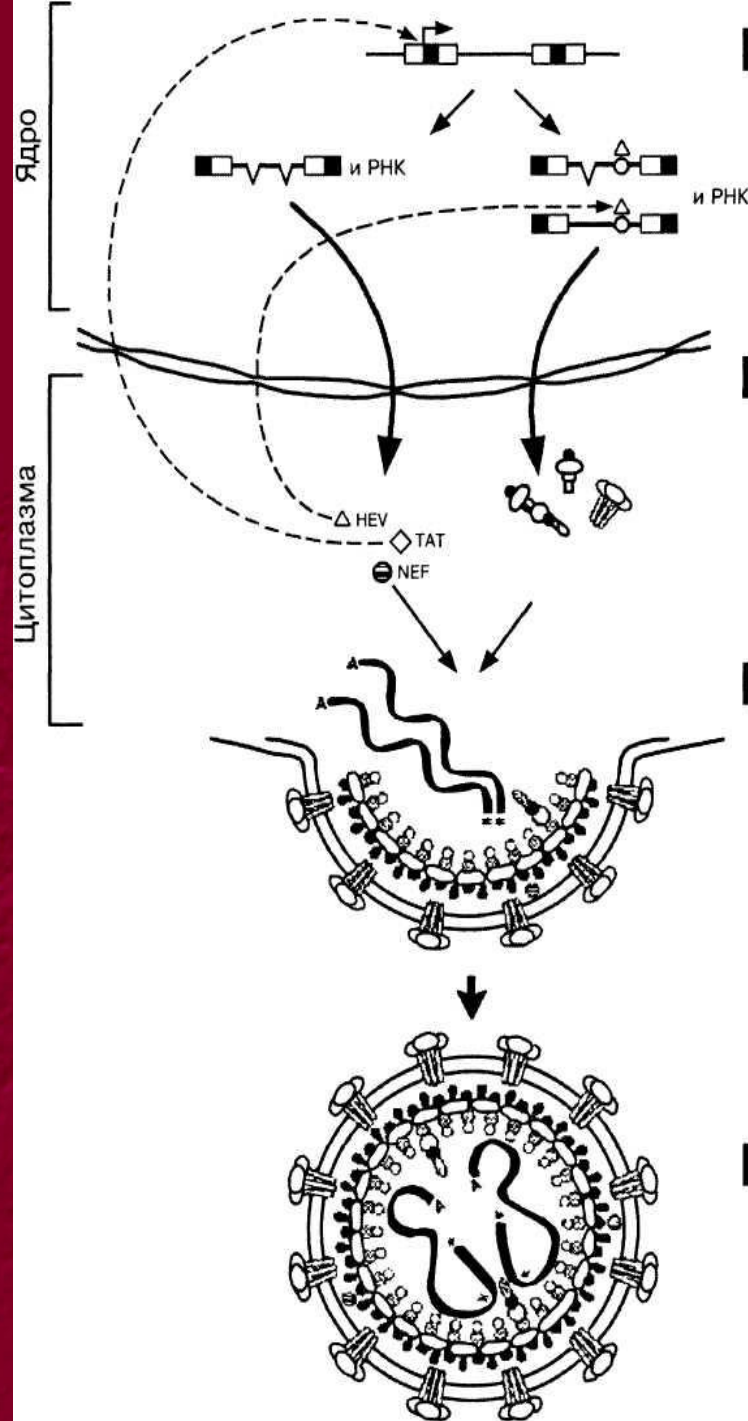
1. Транскрипція

2. Транспорт РНК

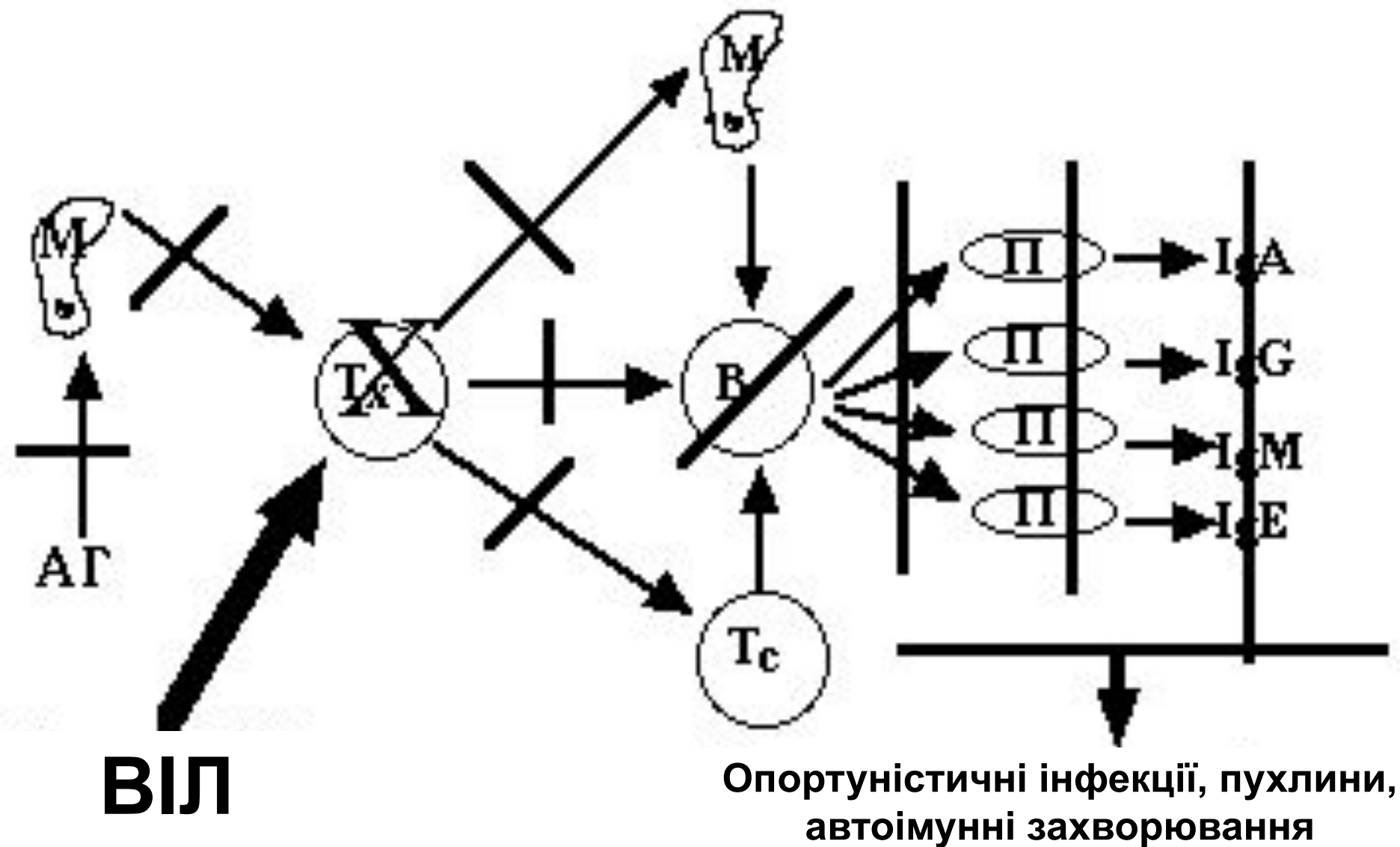
3. Утворення оболонки віріону

4. Віріон

Постінтеграційна фаза реплікації ВІЛ



Загальна схема патогенезу СНІДу



Вплив ВІЛ на CD4+-Т-лімфоцити

- пряма цитопатична дія ВІЛ;
- утворення синцитію;
- ВІЛ-специфічна імунна відповідь:
 - ВІЛ-специфічна клітинна імунна відповідь;
 - ВІЛ-специфічна гуморальна імунна відповідь (антитілозалежна клітинна цитотоксичність);
- аутоімунні механізми;
- апоптоз.



Пряма цитопатична дія ВІЛ

- коомуляція не інтегрованої в геном клітини провірусної ДНК;
- внутрішньоклітинна взаємодія між глікопротеїнами оболонки ВІЛ і CD4+-рецептора;
- внутрішньоклітинна секвестрація CD4+-молекул;
- активація глікопротеїнами оболонки ВІЛ автофузії, що призводить до розриву клітинної мембрани.

Утворення синцитію

□ Взаємодія поверхневих рецепторів інфікованих та неінфікованих клітин (фузія) приводить до утворення гігантських багатоядерних клітин – синцитію.



ВІЛ-специфічна клітинна імунна відповідь

- ВІЛ-специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити відносяться як до CD4+-, так і до CD8+-Т-лімфоцитів.
- CD8+-Т-лімфоцити відіграють важливу роль безпосередньо після інфікування:
 - обмеження реплікації і розповсюдження вірусу;
 - знищення інфікованих CD4+-Т-лімфоцитів;
 - секреція протизапальних цитокінів;
 - участь у деструкції лімфоїдної тканини.

Активация клеток

При ВИЛ-инфекции долготривала персистенция вируса приводит до постоянной активации клеток иммунной системы.

Лабораторные признаки: высокий уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов *in vitro*, экспрессия маркеров пролиферации на CD4⁺-Т-лимфоцитах и CD8⁺-Т-лимфоцитах, усиления выделения провоспалительных цитокинов та ін.

Клинические признаки: увеличение лимфатических узлов, аутоиммунные процессы.

Клеточная активация является важной составной частью патогенеза ВИЛ-инфекции:

- ✓ утворення провіруса з подальшою реплікацією вірусу проходить в активованих CD4⁺-Т-лімфоцитах;
- ✓ активация CD4⁺-Т-лімфоцитів, що несуть ВИЛ в латентній формі, запускає процес реплікації вірусного геному;
- ✓ долготривала активация імунної системи викликає її поступове функціональне виснаження;
- ✓ активация клітин імунної системи є одним із пускових механізмів апоптозу, призводить до звільнення цитокинів, стимулюючих експресію генів ВИЛ.

Автоімунні механізми

Виснаження клітинного імунітету пов'язано з антигенною гомологічністю оболонкових глікопротеїнів вірусу (gp120 і gp41) з антигенами гістосумісного класу II.

Це основна причина утворення автоантитіл, що призводить до руйнування неінфікованих CD4+-Т-лімфоцитів у результаті ВІЛ-індукованої імунної відповіді.

Інша причина автоімунних порушень - постійна активація клітин.

Автоімунні порушення знаходяться в основі ряду клінічних проявів ВІЛ-інфекції:

- розвиток автоімунних захворювань;
- продукція антитіл до лімфоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів;
- у ВІЛ-інфікованих знаходять антинуклеарні антитіла, антитіла до кардіоліпіну, ІІ-2, сироваткового білка (альбуміну, імуноглобуліну, тіреоглобуліну).

АПОПТОЗ

– запрограмована загибель клітин. Це важливий фізіологічний механізм функціонального розвитку імунної системи, він програмує загибель дефектних клітин, які накопичились у великій кількості.

При ВІЛ-інфекції відбувається масивна загибель як інфікованих, так і неінфікованих клітин. Для апоптозу характерне значне підвищення активності протеолітичних ферментів і розвиток процесів які призводять до фрагментації ДНК.

При гістологічному дослідженні лімфатичних вузлів встановлено, що при ВІЛ-інфекції апоптозу підлягають не тільки CD4+-Т-лімфоцити, але й CD8+-Т-лімфоцити, а також В-лімфоцити.

Інтенсивність апоптозу визначається кількістю активованих клітин.

Таким чином при прогресуванні ВІЛ-інфекції цей процес перестає грати важливу роль у виснаженні імунної системи. Руйнування надмірної кількості активованих лімфоцитів є компенсаторним механізмом, що призводить до прогресування імуносупресії.

Суперантигени

Суперантиген ВІЛ до теперішнього часу невиділений.

Припускають, що в патогенезі ВІЛ-інфекції беруть участь суперантигени інших мікроорганізмів, роблячи CD4⁺-Т-лімфоцити сприйнятливими до інфікування ВІЛ.

Порушення клітинного ланцюга імунітету

Зниження кількості CD4+-Т-лімфоцитів та їх функціональна недостатність - це пусковий механізм порушення всіх ланок імунної системи.

При вираженій імуносупресії Т-лімфоцити втрачають багато функцій :

знижується експресія рецепторів IL-2, продукція IL-2, продукція інтерферона, здатність Т-лімфоцитів до колонієутворення;

знижується здатність Т-хелперів підсилювати продукцію антитіл.

При перебігові ВІЛ-інфекції кількість CD8+-Т-лімфоцитів стадійно змінюється. В кінці стадії гострої ретровірусної сероконверсії вона, як правило, підвищується та залишається вище норми протягом усієї безсимптомної стадії. При переході в стадію СНІДу кількість CD8+-Т-лімфоцитів різко знижується.

Порушення гуморального ланцюга імунітету

На ранніх стадіях ВІЛ-інфекції відбувається поліклональна активація гуморальної ланки імунітету. Спостерігається спонтанна гіперактивність як антигенспецифічних, так і неспецифічних гуморальних механізмів.

Клінічно загальна В-клітинна гіперактивність проявляється гіперплазією лімфатичних вузлів. Основні імунологічні процеси представлені підвищенням спонтанної продукції сировоткових імуноглобулінів у відповідь на адекватну Т-хелперну активність. Секреція прозапальних цитокінів TNF- α і IL-6 підвищена.

Рівень циркулюючих В-лімфоцитів знижується в пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, однак це відбувається набагато раніше, ніж з'являються клінічні ознаки дефіциту гуморальної ланки імунітету.

Високий ризик розвитку у ВІЛ-інфікованих В-клітинних лімфом, етіологічно пов'язаних з вірусом Єпштейна-Барр, обумовлений зниженням здібності Т-лімфоцитів до знищення В-лімфоцитів, інфікованих вірусом Єпштейна-Барр і трансформованих під його впливом.

При ВІЛ-інфекції активація В-лімфоцитів призводить до гіпергаммаглобулінемії, появи в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів і автоантитіл.

Порушення функцій моноцитів і макрофагів

- **Число моноцитів** в крові ВІЛ-інфікованих звичайно **нормальне**, хоча вони несуть на своїй поверхні рецептори CD4+ і корецептори фузії і є мішенями для ВІЛ.
- **Інфіковані моноцити та макрофаги** служать **резервуаром вірусу**, сприяючи його розповсюдженню в організмі.
- У ВІЛ-інфікованих **порушується фагоцитарна активність макрофагів** у відношенні оппортуністичних інфекцій.
- **Значно змінюється профіль синтезуємих макрофагами цитокінів**: збільшується рівень секреції IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , знижається рівень секреції IL-12.

Інші порушення

Порушення функцій природних кіллерів (ЕК-лімфоцитів). ЕК-лімфоцити знищують клітини, інфіковані вірусами, а також деякі типи пухлинних кліток. Порушення функції ЕК-лімфоцитів проявляється на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції та збільшується по мірі її прогресування – знижується їх природна цитотоксичність, що викликано порушенням зв'язку ЕК-лімфоцитів з клітинами-мішенями.

Фактори, що посилюють експресію генів ВІЛ. Основні ендogenous фактори – це прозапальні цитокіни. Мікоплазми і мікобактерії також стимулюють і посилюють експресію генів ВІЛ. Розвиток активного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пов'язаний з імуносупресією, в цей же час туберкульоз прискорює функціональне виснаження імунної системи.

Роль цитокінів в патогенезі ВІЛ-інфекції. В патогенезі ВІЛ-інфекції важливу роль відіграє не тільки вплив ендogenous цитокінів на вірусну реплікацію, але також їх вплив на проліферацію і диференціацію гемопоетичних клітин кісткового мозку та вилочкової залози. Позитивну регуляторну дію мають стовбуровий клітинний фактор, IL-1, IL-13, IL-6, GM-CSF, еритропоетин, тромбопоетин. Негативну регуляторну дію мають TGF- β , TNF- α , MIP-1 α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-4. Порушення синтезу цитокінів при ВІЛ-інфекції приводить до опосередкованого впливу на гемопоез. Клітини-попередники кісткового мозку та вилочкової залози чутливі до інгібуючої дії цитокінів.

ПРИРОДНІЙ ПЕРЕБІГ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Інфекція, відома як ВІЛ це прогресуюча втрата функції імунної системи, що призводить до розвитку опортуністичних інфекцій і онкологічних захворювань – синдрому набутого імунодефіциту (СНІД).



Первинна інфекція

Первинна інфекція – поняття, що відображає період від моменту інфікування до розвитку імунної відповіді; в більшості випадків у цей період не можливо встановити діагноз ВІЛ-інфекції. Тривалість даного періоду коливається від декількох неділь до декількох місяців.

Найбільш точний прогноз прогресування захворювання та смерті хворого може бути побудований на основі комплексного аналізу **клінічного стану пацієнта, показників вірусного навантаження і абсолютної кількості CD4+-Т-лімфоцитів.**

У хворих, у яких кількість CD4+-Т-лімфоцитів знижується більш ніж на 7 % на рік, ризик розвитку СНІДу в 35 разів вище, ніж у хворих з стабільною кількістю CD4+-Т-лімфоцитів. Враховуючи цю закономірність, хворим рекомендують **визначати кількість CD4+-Т-лімфоцитів в динаміці 1 раз в 4-6 місяців.**

Непрямими маркерами прогресування ВІЛ-інфекції є такі клінічні прояви: кандидоз, лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота, реактивація інфекції, викликана вірусом varicella/zoster. Лабораторні маркери активації клітинного ланцюга імунітету (сироваткового β 2-мікроглобуліну і неоптерину) в значному ступені корелюють з прогресуванням ВІЛ-інфекції.

Патогенетичні стадії ВІЛ-інфекції

Патогенез природного перебігу ВІЛ-інфекції на основі абсолютної кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів поділяють на 5 стадій:

I. Стадія гострої інфекції (гострий синдром ретровірусної сероконверсії).

II. Рання стадія захворювання (абсолютна кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів більш 500 в 1 мкл).

III. Проміжна стадія захворювання (абсолютна кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів 200-500 в 1 мкл).

IV. Пізня стадія захворювання (абсолютна кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів 50-200 в 1 мкл).

V. Фінальна стадія (абсолютна кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів менш ніж 50 в 1 мкл).

Стадія гострої інфекції (гострий синдром ретровірусної сероконверсії)

Розповсюдження вірусу в організмі має деякі особливості залежно від шляху інфікування.

При парентеральному інфікуванні вірус та інфіковані клітини-мішені осаджуються в селезінці, лімфатичних вузлах та інших лімфоїдних органах.

При попаданні вірусу на слизові оболонки інфікуються дендритні клітини, які знаходяться в них; у ряді випадків вірус фіксується на їх поверхні, після чого ці клітини мігрують у регіональні лімфатичні вузли.

Після інфікування CD4⁺-Т-лімфоцитів починається активна реплікація вірусу, яка при відсутності імунної відповіді приводить до скорішого наростання віремії. Протягом 2-4 тижнів після інфікування в плазмі крові визначається значна кількість вірусів (вірусне навантаження 1 млн копій РНК ВІА в 1 мл плазми крові та вище). В цей період визначається високий титр антигена р24 у крові.

Пік плазменої віремії звичайно супроводжується розвитком клінічних симптомів гострої сероконверсії. Антитіла до ВІА звичайно починають визначатися на 10-21-й день після появи симптомів гострої інфекції. Першими виявляються анти-gp160- і анти-р24-антитіла, потім визначаються анти-gp120- і анти-gp41- антитіла. Антитіла до оболонкових глікопротеїнам (анти-gp120- та анти-gp41- антитіла) звичайно зберігаються протягом всього життя хворого, анти-р24-антитіла зникають при прогресуванні захворювання.

Діагностика синдрому гострої ретровірусної сероконверсії побудована на клінічній симптоматиці та визначенні антигена р24 чи РНК ВІА при негативному результаті визначення антитіл до вірусу імуноферментним аналізом та імуним блотом.

Основні клінічні та лабораторні ознаки гострого синдрому ретровірусної сероконверсії

Клінічні та лабораторні ознаки	Частота %
Підвищення температури тіла	97
Збільшення лімфатичних вузлів	77
Фарингіт	73
Поліморфні висипання на шкірі	70
Міалгія або алтралгія	58
Тромбоцитопенія	51
Лейкопенія	38
Діарея	33
Головний біль	30
Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові	23
Нудота, блювота	20
Гепато- і спленомегалія	17
Енцефалопатія	8
Нейропатія	8

Основні лабораторні ознаки періоду гострої ретровірусної сероконверсії

- ✓ Виражена лімфопенія зі зниженням абсолютної кількості як CD4⁺-, так і CD8⁺-Т-лімфоцитів;
- ✓ початкова лімфопенія змінюється лімфоцитозом з переважним збільшенням кількості CD8⁺-Т-лімфоцитів;
- ✓ можлива анемія.

Після зникнення симптомів гострої ретровірусної сероконверсії:

- ✓ кількість CD8⁺-Т-лімфоцитів нормалізується;
- ✓ абсолютна кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів звичайно збільшується, але не вертається до нормального рівня. В деяких випадках кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів залишається значно зниженою, що є ознакою швидкого прогресування ВІЛ-інфекції.

Рання стадія захворювання

Стабілізування вірусного навантаження на рівні вірусологічної “зупинки” відбиває початок клінічно латентного періоду, який може продовжуватись декілька років.

Цей період характеризується **хронічною імунною активацією і постійною вірусною реплікацією**, не зважаючи на відсутність у більшості хворих клінічних ознак ВІЛ-інфекції.

У ВІЛ-інфікованих з кількістю CD4+-Т-лімфоцитів вище 500 у 1 мкл крові в більшості випадків немає клінічних ознак захворювання, за винятком збільшення лімфатичних вузлів, вираженого в тій або іншій мірі.

Проміжна стадія захворювання

Кількість CD4+-Т-лімфоцитів - 200-500 в 1 мкл.

У більшості хворих у цій стадії ВІЛ-інфекції клінічні ознаки виражені незначно або відсутні. Можуть проявлятися і прогресувати ураження шкіри і слизових оболонок, з'являються клінічні ознаки, що відносяться до СНІД-асоційованого комплексу:

рецидивуючі герпес-вірусні ураження шкіри і слизових оболонок, кандидоз ротової порожнини і глотки, вагінальний кандидоз, лейкоплакія, рецидивуючий себорейний дерматит, гнійний фолікуліт, рецидивуюча діарея, інтермітуюча гарячка, зниження маси тіла більш ніж на 5 кг протягом 6-8 тижнів, а також інші “загальні” симптоми – міальгія, артралгія, головний біль, стомлюваність.

Пізня стадія захворювання

Кількість CD4+-Т-лімфоцитів 50-200 в 1 мкл. За визначенням CDC, стан з абсолютною кількістю CD4+-Т-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл відносяться до категорії СНІДу.

У цій стадії, захворювання ускладнюється **опортуністичними інфекціями** – розвивається пневмоцистна пневмонія, токсоплазматичний енцефаліт, криптококоз, ізоспоридіоз, туберкульоз, лімфома, саркома Капоші, генералізована форма кандидозу та ін. Виявляють ретинопатію, а також моно- або поліневрит, мієліт, параліч лицевого нерву, ідеопатичну периферичну нейропатію. Рідше зустрічаються напади ішемії міокарду. Для цієї стадії також характерні злоякісні новоутворення, етіологічним фактором розвитку яких є вірус папіломи людини, - рак шийки матки у жінок і аденокарцинома прямої кишки у чоловіків.

В аналізі крові спостерігають тромбоцитопенію, анемію і лейкопенію, ізольоване підвищення активності ЛДГ.

Порушується продукція статевих гормонів, менструальний цикл. Рідше спостерігають адреналову недостатність, прогресуючу ниркову недостатність з азотемією і протеїнурією.

Фінальна стадія захворювання

Кількість CD4+-Т-лімфоцитів менше 50 в 1 мкл.

Для цієї стадії ВІЛ-інфекції характерні **опортуністичні інфекції**: дисемінована інфекція, викликана комплексом *Mycobacterium avium*; криптококовий менінгіт; прогресуюча мультифокальна лейкоплакія; аспергильоз; дисемінований кокцидіоз; дисемінований гістоплазмоз; інфекція, викликана *Penicillium marneffe*, і ін.;

злякисні новоутворення, які є основною причиною смерті хворих.

Цитомегаловірусна інфекція може викликати езофагіт, коліт, полірадикулонейропатію, а цитомегаловірусний ретеніт є причиною сліпоти хворих.

У клініці ВІЛ-інфекції в фінальній стадії провідне місце, крім опортуністичних інфекцій, займає **симптомокомплекс ураження нервової системи – ВІЛ-асоційована деменція**.

Причина **вастінг-синдрому (синдрому виснаження)** являється зниження кількості вживаної їжі, мальабсорбції, активація процесів катаболізму, що частіше поєднує ці причини.

Природний перебіг ВІЛ-інфекції



Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, ВООЗ, 2006 р. (додаток до Клінічного протоколу)

КЛІНІЧНА СТАДІЯ I

Безсимптомний перебіг.

Персистуюча генералізована лімфаденопатія .

КЛІНІЧНА СТАДІЯ II

Помірна немотивована втрата ваги тіла до 10% від попередньої або розрахованої.

- ✓ Рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт).
- ✓ Оперізуючий лишай.
- ✓ Ангулярний хейліт.
- ✓ Рецидивуючий афтозний стоматит.
- ✓ Папульозний сверблячий дерматит.
- ✓ Себорейний дерматит.
- ✓ Грибкові ураження нігтів.

Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та

підлітків, ВООЗ, 2006 р. (додаток до Клінічного протоколу)

КЛІНІЧНА СТАДІЯ III

Важка немотивована втрата ваги (понад 10% від попередньої або розрахованої).

Немотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 міс.

Немотивована персистуюча лихоманка. (інтермітуюча або постійна) тривалістю понад 1 міс.

✓ Кандидоз (молочниця) ротової порожнини.

✓ Волосиста лейкоплакія язика.

✓ Легеневий туберкульоз.

✓ Тяжкі бактеріальні інфекції (пневмонія, менінгіт, емпієма, гнійний міозит, артрит або остеомієліт, бактеріємія, тяжкі запальні захворювання малого таза та ін.).

✓ Гострий некортизуючий виразковий гінгівіт або некротизуючий виразковий періодонтит.

✓ Немотивовані анемія (менше 80 г/л), нейтропенія (нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$) або хронічна (тривалістю понад 1 міс.) тромбоцитопенія (до $50 \times 10^9/\text{л}$)

Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та

підлітків, ВООЗ, 2006 р. (додаток до Клінічного протоколу)

КЛІНІЧНА СТАДІЯ IV

Синдром виснаження (ВІЛ-кахексія).

- ✓ Пневмоцистна пневмонія.
- ✓ Рецидивуючі бактеріальні пневмонії.
- ✓ Хронічна інфекція, викликана вірусом простого герпесу (носогубної, генітальної або аноректальної локалізації тривалістю понад 1 міс.) або вісцеральні ураження будь-якої локалізації.
- ✓ Кандидоз стравоходу.
- ✓ Позалегеневий туберкульоз.
- ✓ Саркома Капоші.
- ✓ Цитомегаловірусна інфекція (ретиніт або ураження інших органів).
- ✓ Церебральний токсоплазмоз.
- ✓ ВІЛ енцефалопатія.
- ✓ Позалегеневий криптококоз (включаючи менінгіт).
- ✓ Дисемінований нетуберкульозний мікобактеріоз.
- ✓ Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).
- ✓ Криптоспоридіоз (з діареєю тривалістю понад 1 міс.).
- ✓ Хронічний ізоспороз.
- ✓ Дисеміновані мікози (кокцидіомікоз, гістоплазмоз).
- ✓ Рецидивуюча бактеріємія, викликана нетифоїдними сальмонелами.
- ✓ Лімфома (головного мозку або В-клітинна неходжкінська).
- ✓ Інвазивний рак шийки матки.
- ✓ Вісцеральний лейшманіоз.
- ✓ ВІЛ-асоційована нефропатія.
- ✓ ВІЛ-асоційована кардіоміопатія.

НАЙЧАСТІШЕ В УКРАЇНІ РЕЄСТРУЮТЬСЯ:

- Туберкульоз.
- Бактеріальні інфекції.
- Пневмоцистна пневмонія.
- Герпетичні інфекції (оперізуючий герпес, HSV-1/2, CMV, EBV).
- Кандидози.
- Криптококовий менінгіт.
- Токсоплазмоз.



Критерії оцінки клінічних стадій ВІЛ-інфекції відповідно до рекомендацій ВООЗ

клінічні ознаки	клінічний (попередній) діагноз	підтверджуючий (остаточний) діагноз
Клінічна стадія I		
Безсимптомний перебіг	Відсутні будь-які симптоми чи ознаки при обстеженні	Непотрібний
Персистуюча генералізована лімфаденопатія	Безболісні збільшені (понад 1 см) лімфатичні вузли у двох та більше різних групах (за винятком пахових) з тривалістю понад 3 міс. у випадку відсутності інших причин для їх збільшення	Гістологія

Критерії оцінки клінічних стадій ВІЛ-інфекції відповідно до рекомендацій ВООЗ

клінічні ознаки	клінічний (попередній) діагноз	підтверджуючий (остаточний) діагноз
Клінічна стадія II		
Помірна немотивована втрата ваги тіла до 10%	Скарги на немотивовану втрату ваги тіла. При вагітності неможливість набрати вагу.	Задokumentована втрата ваги (до 10 %)
Рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (два та більше випадки протягом останніх шести місяців)	Відповідний симптомокомплекс (наприклад, односторонній біль у коносовій ділянці (синусит), болюче запалення барабанної перетинки (середній отит), тонзилофарингіт без ознак вірусної інфекції (нежить, кашель)	Лабораторні дослідження, якщо можливо-бактеріологічне дослідження доступних біологічних рідин
Оперізуєчий лишай	Болючий везикульозний висип по ходу нервових стовбурів, які не перетинають серединну лінію	Клінічний діагноз
Ангулярний хейліт	Тріщини та заїди в кутах рота, які не пов'язані з дефіцитом заліза або вітамінів, і, як правило, відповідають на протигрибкову терапію	Клінічний діагноз
Рецидивуючий афтозний стоматит (два та більше випадків протягом останніх 6 міс.)	Афтозні ураження, як правило болючі, з вінчиком запалення або жовто-сірими псевдомембранами	Клінічний діагноз
Папульозний сверблячий дерматит	Папульозні сверблячі ураження шкіри, часто з помітною післязапальною пігментацією	Клінічний діагноз
Себореїчний дерматит	Свербіж та лущення шкіри, особливо волосяної частини голови та обличчя, а також верхньої частини грудної клітки, під пахвами, в паху	Клінічний діагноз

Критерії оцінки клінічних стадій ВІЛ-інфекції відповідно до рекомендацій ВООЗ

клінічні ознаки	клінічний (попередній) діагноз	підтверджуючий (остаточний) діагноз
Клінічна стадія III		
Важка немотивована втрата ваги понад 10%	Скарги на немотивовану втрату ваги (понад 10%) або видиме схуднення обличчя, зап'ястя або кінцівок зі зниженням індексу маси тіла менше 18,5. Під час вагітності втрата ваги може маскуватися.	Документована втрата (понад 10% ваги тіла)
Немотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 міс.	Рідкі або водянисті випорожнення більше двох разів на день тривалістю понад 1 міс.	Рекомендується задокументувати трикратний пронос (неоформлені випорожнення) за наявності двох негативних результатів бактеріологічного дослідження на патогенну кишкову групу.
Немотивована персистуюча лихоманка (інтермітуюча або постійна) тривалістю понад 1 міс.	Скарги на лихоманку або нічний піт тривалістю понад 1 міс. за відсутності ефекту від застосування антибактеріальних або антималярійних препаратів та відсутності інших захворювань, які можуть її спричинити. Необхідно виключити малярію та туберкульоз.	Задокументована лихоманка вище 37,6оС з негативним бактеріологічним дослідженням крові, негативним мазком по Цилію-Нільсену, негативним дослідженням (мазком) на малярійний плазмодій, нормальною або незмінною рентгенографією ОГК та за відсутності інших захворювань
Кандидоз ротової порожнини (молочниця)	Персистуючі або рецидивуючі білокремові сирні бляшки, які можуть легко зніматися (псевдомембрани) або червоні плями на піднебінні, слизовій щік зазвичай болючі (еритематозна форма)	Клінічний діагноз

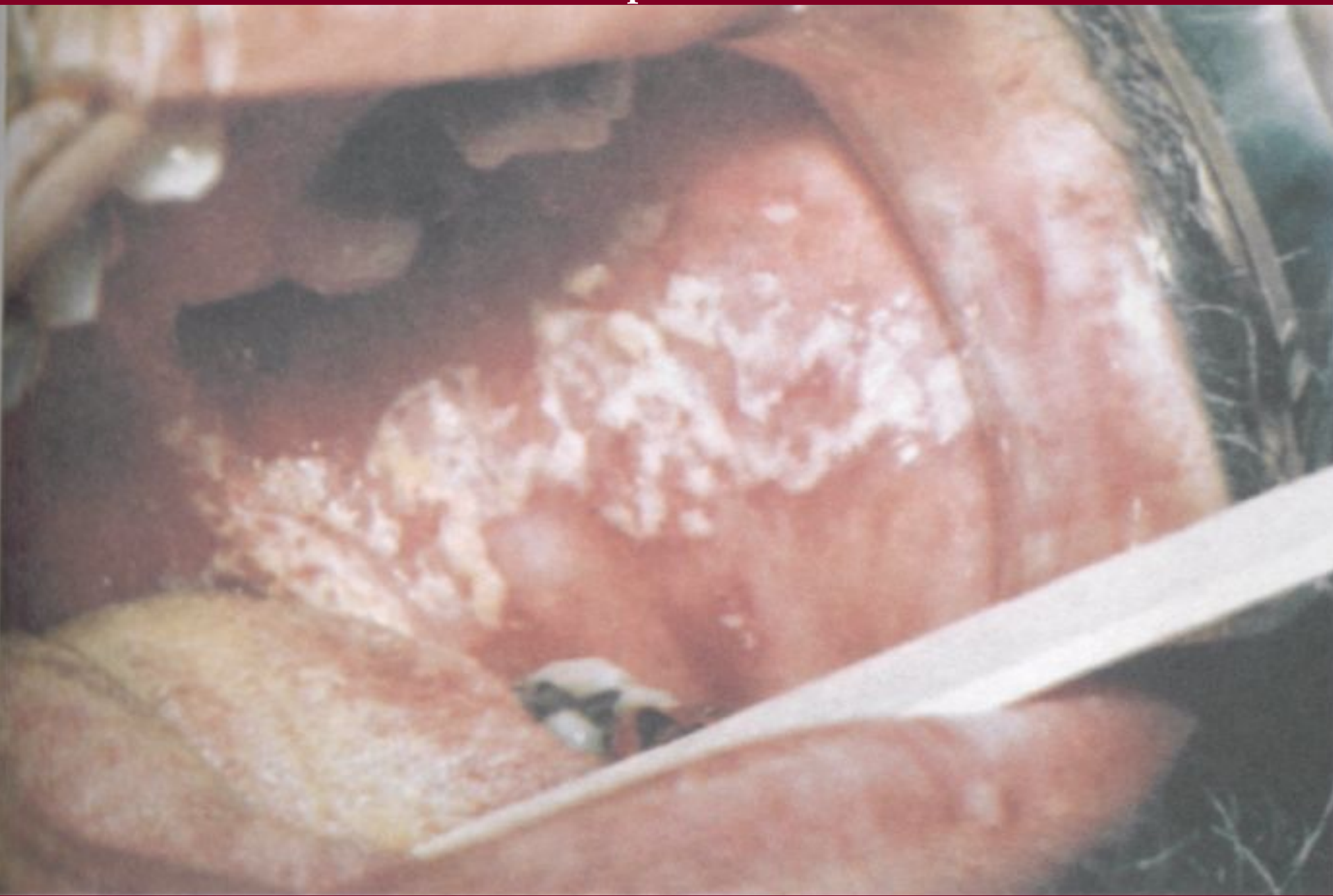
Критерії оцінки клінічних стадій ВІЛ-інфекції відповідно до рекомендацій ВООЗ

клінічні ознаки	клінічний (попередній) діагноз	підтверджуючий (остаточний) діагноз
Клінічна стадія III		
Волосяна лейкоплакія язика	Густі білясті дрібні лінійні або зморшкуваті ураження бокової поверхні язика, які не знімаються.	Клінічний діагноз
Легеневий туберкульоз (протягом поточного року)	Стійкі симптоми протягом двох-трьох тижнів: кашель, кровохаркання, задишка, біль у грудях, втрата ваги, лихоманка, нічні поти у поєднанні з позитивним результатом дослідження харкотиння (мазок) або при негативному результаті та відповідній рентгенологічній картині (не обмежуючись інфільтратами верхніх часток легень, утворенням порожнин, легеневим фіброзом або рубцевим ателектазом). Відсутність позалегенових уражень.	Виділення <i>M.tuberculosis</i> з харкотиння або біоптату легень (при наявності відповідних клінічних симптомів). Відповідна рентгенологічна картина
Важкі бактеріальні інфекції (пневмонія, менінгіт, емпієма, гнійний міозит, артрит або остеомієліт, бактеріємія, важкі запальні захворювання малого таза)	Лихоманка зі специфічними симптомами, ознаками локалізованої інфекції. Відповідь на антибактеріальну терапію. Необхідно виключити туберкульоз.	Виділення бактерій з відповідного зразка тканини (біологічної рідини, харкотиння), з негативним мазком по Цілю-Нільсену, негативним дослідженням (мазком) на малярійний плазмодій
Загострення некротизуючого виразкового гінгівіту або некротизуючий виразковий періодонтит	Виражено болючі виразки сосочків ясен; хитання зубів; спонтанні кровотечі, поганий запах з рота, втрата кісткових або м'яких тканин	Клінічний діагноз
Немотивовані анемія (менше 80 г/л), нейтропенія (нижче 0,5 x 10 ⁹ /л) або хронічна (тривалістю понад 1 міс.) тромбоцитопенія (до 50 x 10 ⁹ /л)	Не діагностується на підставі клінічної картини.	Діагностується на підставі лабораторного дослідження та не пояснюється іншими причинами. Не відповідає на стандартну терапію препаратами, що діють на кров, антималярійними чи антигельмінтними препаратами.

Опoртуністичні інфекції

1. Бактеріальні інфекції в дітей молодше 13 років (множинні і рецидивуючі).
2. Кандидоз трахеї, бронхів або легенів.
3. Кандидоз стравоходу.
4. Кокцидіоїдоз дисемінований або позалегеневий.
5. Криптококоз позалегеневий.
6. Криптоспоридіоз з діареєю тривалістю 1 місяць і більше.
7. Цитомегаловірусна інфекція у хворих віком старше 1 місяця з ураженням внутрішніх органів, крім печінки, селезінки і лімфатичних вузлів.
8. Цитомегаловірусний ретеніт з утратою зору.
9. Герпетична інфекція з хронічними ураженнями, які не піддаються лікуванню протягом 1 місяця, або з ураженням бронхів, легенів, стравоходу в хворих у віці старше 1 місяця.
10. Ізоспороз з діареєю тривалістю понад 1 місяць.
11. Інфекції, викликані *Mycobacterium kansasii*, дисеміновані або внелегеві.
12. Туберкульоз легенів у дорослих і підлітків.
13. Позалегеневі форми туберкульозу, в тому ж випадку і дисеміновані.
14. Пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii*.
15. Повторні пневмонії.
16. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.
17. Септицемія, викликана сальмонелою.
18. Токсоплазмоз мозку у хворих у віці старше 1 місяця.

**Псевдомембранозна форма кандидозу слизової оболонки порожнини
рота**





Саркома Капоші при СНІДі

НАКАЗ

ПЕРВИННЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА

Первинне обстеження дозволяє сформулювати правильний підхід до пацієнта та встановити з ним довірчі відносини.

Метою первинного обстеження є:

- ✓ підтвердження клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції;
- ✓ визначення клінічної стадії захворювання;
- ✓ виявлення у хворого вторинних та супутніх захворювань або їх ризику для визначення тактики подальшого ведення;
- ✓ допомога у соціальній адаптації.

лабораторні дослідження

Дослідження, пов'язані з ВІЛ-інфекцією:

- ✓ при підозрі на ВІЛ-інфекцію рекомендовано виконати скринінговий серологічний тест (у типовому випадку - ІФА або орієнтовний експрес-тест з наступним ІФА). Позитивний результат скринінгового серологічного тесту підтверджується тестом імуноблоту (Western Blot-імуноблот);
- ✓ для встановлення ступеня імунодефіциту показане визначення кількості лімфоцитів CD4;
- ✓ вірусне навантаження (ВН), якщо доступне, рекомендовано використовувати для визначення рівня вірусної реплікації.

Багато, щоб для попередження технічних розбіжностей тести виконувалися стандартними методами в одній лабораторії в динаміці.

Обов'язкові загальноклінічні та біохімічні дослідження:

- ✓ обов'язковий загальний аналіз крові (з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули, абсолютної кількості лейкоцитів);
- ✓ біохімічне дослідження крові (білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, глюкоза, загальний білок та альбумін);
- ✓ загальний аналіз сечі.

Загальноклінічні та біохімічні дослідження за показаннями:

- ✓ електроліти крові (натрій, калій) – при підозрі на порушення електролітного обміну;
- ✓ ЛДГ крові – наприклад, при підозрі на лактацидоз;
- ✓ амілаза або ліпаза крові – при підозрі на панкреатит;
- ✓ С-реактивний білок (CRP) – неспецифічний маркер запального процесу;
- ✓ показники обміну ліпідів: холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ – наприклад, при лікуванні за схемою АРТ з включенням інгібіторів протеази (ІП).

Також рекомендовано:

- ✓ шкірно-алергічна проба (туберкулінова), якщо не проводилася протягом останніх 12 місяців;
- ✓ тест на вагітність у жінок перед початком проведення АРТ.

Дослідження на інші інфекційні захворювання.

інструментальні дослідження

- ✓ рентгенографія органів грудної порожнини, якщо не проводилася останні 12 місяців або при наявності проявів захворювань дихальної системи, або у разі нещодавнього контакту з ТБ, або при виявленні симптомів ТБ під час обстеження;
- ✓ мікроскопічне дослідження харкотиння при наявності проявів захворювання легенів або у разі нещодавнього контакту з ТБ, або при виявленні симптомів ТБ під час обстеження;
- ✓ УЗД органів черевної порожнини (для оцінки лімфатичних вузлів, стану печінки та селезінки) щорічно, частіше – при наявності показань;
- ✓ ЕКГ (перед початком АРТ, через підвищений ризик серцево-судинних захворювань при проведенні АРТ);
- ✓ у разі наявності клінічних проявів захворювання ШКТ (наприклад рефлюксу, виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, коліту та інше) рекомендовано виконання ендоскопії верхнього та нижнього відділів ШКТ. Результати ендоскопічного дослідження слід документувати у вигляді фотографій.

консультації вузьких спеціалістів:

- ✓ офтальмолог, обстеження, в тому числі з метою виявлення ЦМВ-ретиніту, коли рівень CD4 нижче 100 мкл-1 (початок ЦМВ-ретиніту не помічається пацієнтом, якщо хвороба розвивається з периферії сітківки) - раз на три місяці;
 - ✓ невропатолог, коли діагноз ВІЛ-інфекції щойно встановлений, для оцінки неврологічного статусу (в тому числі ознак периферичної полінейропатії);
 - ✓ гінеколог, для жінок – огляд, а також дослідження мазка з шийки матки за методикою Папаніколау кожні шість місяців (через високий ризик карциноми, опосередкованої людським папіломавірусом (HPV));
 - ✓ фтизіатр, при підозрі на легеневий або позалегеневий ТБ;
 - ✓ дерматолог, при проявах уражень шкіри;
 - ✓ психіатр, при наявності психічних розладів (згідно чинного законодавства);
 - ✓ нарколог, при необхідності лікування з приводу наркотичної залежності.
- У разі необхідності треба залучати інших спеціалістів: онколог, уролог, хірург, гістолог та інші.

Схема первинного огляду ВІЛ-інфікованого пацієнта:

- ✓Обстеження на ВІЛ-інфекцію (зазвичай на АТ до ВІЛ методом ІФА, підтвердження ІВ)+
- ✓Загальний стан+
- ✓Скарги і симптоми на момент огляду+
- ✓Супутні захворювання+
- ✓Стан психіки і готовність до лікування+
- ✓Анамнез дійсного захворювання (коли було встановлено діагноз ВІЛ-інфекції; які клінічні прояви ВІЛ-інфекції мають місце на момент огляду; яке лікування ВІЛ-інфекції одержує на сьогодні; госпіталізації з приводу ВІЛ-інфекції)+
- ✓Перенесені захворювання (включаючи всі серйозні захворювання, наприклад, туберкульоз, і хірургічні втручання; госпіталізації; яке лікування одержує зараз)+
- ✓Фізикальний огляд+
- ✓Гінекологічний огляд+
- ✓Огляд невропатолога
- ✓При необхідності огляд окуліста
- ✓При необхідності огляд дерматолога
- ✓При необхідності огляд фтизіатра
- ✓При необхідності огляд оториноларинголога
- ✓При необхідності огляд психіатра (відповідно до чинного законодавства)
- ✓При необхідності визначення лабораторних показників: Гемоглобін+ Еритроцити+ Тромбоцити+ Загальна кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула+ Загальний аналіз сечі+ Показники функції печінки (АЛТ, АСТ, білірубін крові)+ Креатинін крові, сечовина крові+ Глюкоза крові+ Загальний білок і альбумін крові+ Електроліти крові (Na, K) При необхідності С-реактивний білок крові. При необхідності Холестерин, тригліцериди, ЛВЩ, ЛПНС, ЛПДНЩ. При необхідності ЛДГ крові. При необхідності Амілаза або ліпаза крові.
- ✓При необхідності дослідження калу на яйця гельмінтів та найпростіші+ Серологічне обстеження на сифіліс+ Рентгенографія органів грудної клітки+ Туберкулінова проба+ Кількість CD4 лімфоцитів+ Вірусне навантаження ВІЛ (ВН)
- ✓При можливостіТест на вагітність
- ✓При необхідностіІнші діагностичні дослідження залежно від наявності конкретних скарг або симптомівПри необхідності

Антиретровірусні препарати та режими дозування для лікування дорослих та підлітків

Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскрипції (НІЗТ)

- ✓ Зидовудин (AZT) 300 мг 2 рази на добу
- ✓ Ставудин (d4T) 40 мг 2 рази на добу (30 мг 2 рази на добу, при масі тіла <60 кг)
- ✓ Ламівудин (3ТС) 150 мг 2 рази на добу
- ✓ Диданозин (ddI) 200 мг 2 рази на добу, або 400 мг 1 раз на добу (при застосуванні в капсулах) (250 мг 1 раз на добу, при масі тіла <60 кг або прийомі в поєднанні з TDF)
- ✓ Абакавір (ABC) 300 мг 2 рази на добу
- ✓ Емтрицитабін (FTC) 200 мг 1 раз на добу
- ✓ Тенофовір (TDF) 300 мг 1 раз на добу
- ✓ Комбінований препарат AZT/3ТС 300 мг/150 мг 2 рази на добу
- ✓ Комбінований препарат AZT/3ТС/ABC 300 мг/150 мг/300 мг 2 рази на добу

Антиретровірусні препарати та режими дозування для лікування дорослих та підлітків

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскрипції (ННІЗТ)

- ✓ Ефавіренц (EFV) 600 мг 1 раз на добу (у поєднанні з рифампіцином 800 мг 1 раз на добу)
- ✓ Невірапін (NVP) 200 мг 1 раз на добу протягом перших 14 діб, потім - 200 мг 2 рази на добу

Антиретровірусні препарати та режими дозування для лікування дорослих та підлітків

Інгібітори протеази (ІП)

- ✓ Лопінавір/Ритонавір (LPV/r) 400 мг/100 мг 2 рази на добу (якщо призначається у поєднанні з іфавіренцом або невірапіном, то дозу збільшують до 533 мг/133 мг 2 рази на добу)
- ✓ Нелфінавір (NFV) 1250 мг 2 рази на добу
- ✓ Саквінавір/Ритонавір (SQV/r) 1000 мг/100 мг 2 рази на добу
- ✓ Атазанавір/Ритонавір (ATV/r) 300 мг/100 мг 1 раз на добу
- ✓ Фосампренавір/Ритонавір (FPV/r) 700 мг/100 мг 2 рази на добу або 1400 мг/200 мг 1 раз на добу

Загальні правила призначення схем АРТ:

- ✓ перша схема АРТ повинна включати 3 препарати, два з яких відносяться до класу НІЗТ;
- ✓ прийом усіх препаратів схеми АРТ має починатися одночасно;
- ✓ моно- або бітерапія, навіть нетривала, є неприпустимою (особливо це стосується НІЗТ та ННІЗТ у межах рекомендованих вище схем);
- ✓ недоцільним є призначення комбінації НІЗТ: ZDV + d4T, обидва з яких, як аналоги тимідину, вступають у конкурентні відносини, що призводить до зниження ефективності та підвищення токсичності лікування;
- ✓ недоцільне призначення комбінації НІЗТ: ЗТС + FTC, обидва з яких, як аналоги цитидину, конкурують;
- ✓ не слід поєднувати «d-препарати» (ddI, d4T) у зв'язку з підвищенням токсичності терапії;
- ✓ суворо не рекомендується поєднувати «d-препарати» в лікуванні пацієнтів з полінейропатією в анамнезі;
- ✓ на сьогодні ІП (за винятком NFV) застосовуються разом із малою дозою ритонавіру (/rtv) у якості фармакокінетичного підсилювача (бустера), що дозволяє забезпечити стійкі концентрації ІП та високий індекс інгібування (IQ).

Профілактика ВІЛ-інфекції/СНІДу

Стратегії профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу:

Зниження ризику (шкоди)

Усунення ризику



Усунення ризику:

- ✓ пропаганда статевого утримання
- ✓ повна відмова від наркотиків
- ✓ обов'язкове тестування медичного персоналу



Зниження ризику

Рекомендації мають бути:

- ✓ зрозумілими
- ✓ реальними
- ✓ переконливими



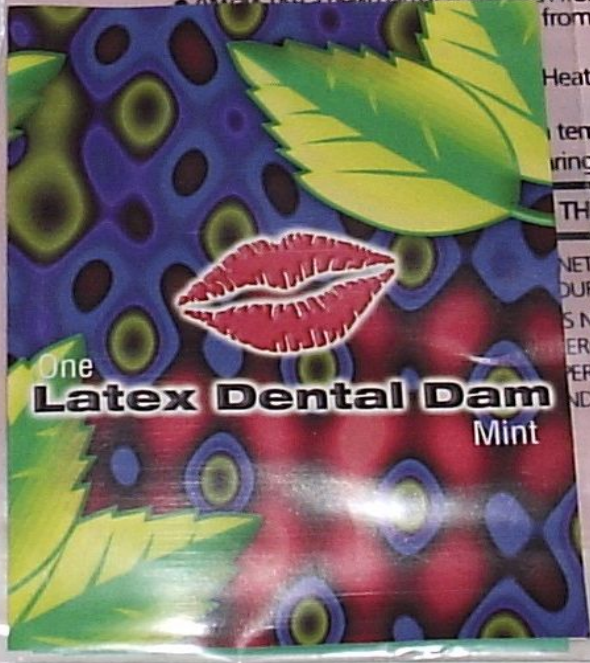
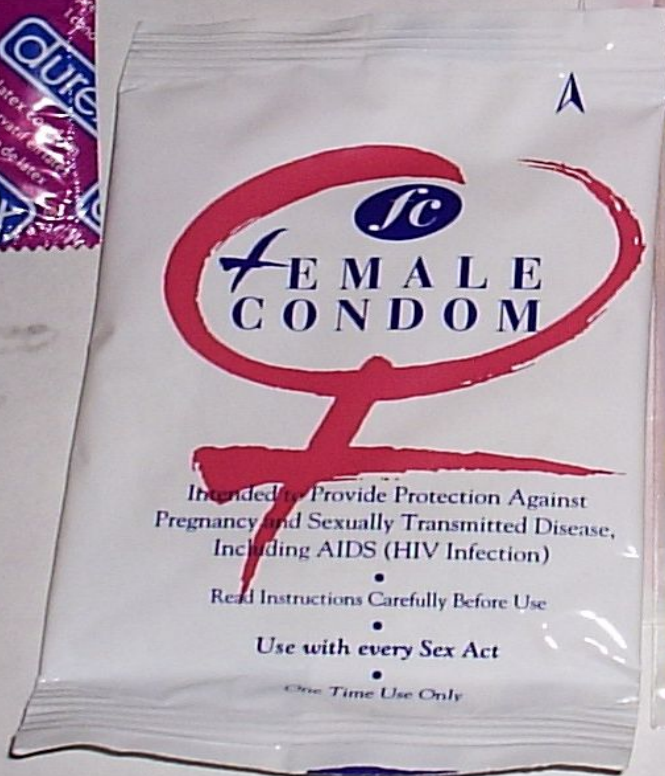
Профілактика ВІЛ/СНІДу

Первинна – спрямована на запобігання інфікуванню здорових осіб:

- вплив на поведінку людей з метою зниження або усунення ризику;
- розробка та впровадження вакцин проти ВІЛ

Вторинна – спрямована на підтримку якості життя ВІЛ-інфікованих (ДКТ, заходи проти стігми та дискримінації, профілактика перинатальної трансмісії ВІЛ, планування сім'ї).

Третинна – мінімізація наслідків хвороби (АРВ – терапія, освітні програми, соціальна підтримка тощо).



IT IS IMPORTANT TO FOLLOW THE INSTRUCTIONS FOR USE PRINTED ON THE PACKAGING.

INSTRUCTIONS FOR USE

- Remove *Sheer Glyde Dam* and lay it flat covering the entire vulva, covering both the vaginal opening and clitoris, hold the edges of the dam. For oral/anal, cover anus using a new *Sheer Glyde Dam*.
- (Optional: Moisten the vulva or anal area with any commercially available water-based lubricant before putting the dam in place, taking care not to remove lubricant on your fingers. Lubricant on the fingers may make it difficult to hold *Sheer Glyde Dam* in place.)
- Always use a new dam if you switch from oral/anal to oral/vaginal or from harmful anal germs.



Heat and light accelerate the temperature (59-86° F) during.

THE ORIGINAL PACKAGING

NETRATING PENILE/VAGINAL DURE. IS NATURAL RUBBER LATEX. ERGIC REACTIONS IN SOME PERIENCE A REACTION, STOP ND CONTACT YOUR PHYSICIAN

